

Hyperechogenität der Substantia nigra:
Prävalenz und Assoziation mit kardiovaskulären
Risikoprofilen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Röben, Benjamin

2016

Dekan:

Prof. Dr. med. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. D. Berg

2. Berichterstatter:

Juniorprofessor Dr. med. H. Langer

Widmung

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	0
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Das Parkinson-Syndrom	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Ätiologie & Pathogenese	7
1.1.3 Klinik & Diagnostik.....	10
1.1.4 Therapie	11
1.2 Früherkennung von PD	12
1.2.1 Demographische Faktoren der PD-Früherkennung	14
1.2.2 Genetische Marker für PD	15
1.2.3 Bildgebende Früherkennung von PD	15
1.2.3.1 Magnetresonanztomographie	15
1.2.3.2 PET- & SPECT-Bildgebung	16
1.2.3.3 Transkranielle B-Mode Sonografie (TCS).....	17
1.2.4 Klinische Prämarker für PD	21
1.2.4.1 Motorische Prämarker für PD	21
1.2.4.2 Nicht-motorische Prämarker für PD	21
1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	24
1.3.1 Epidemiologie kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	25
1.3.2 Genetische Aspekte kardiovaskulärer Risikofaktoren	26
1.3.3 Bildgebende Diagnostik kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	26
1.3.3.1 Sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria	

carotis communis.....	27
1.3.4 Klinische Aspekte kardiovaskulärer Risikofaktoren	28
1.4 Fragestellung	29
2 Material und Methodik	32
2.1 Studienkollektiv	32
2.2 Material	33
2.2.1 Bildgebende Verfahren	33
2.2.1.1 Transkranielle B-Mode-Sonografie	34
2.2.1.2 Sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis.....	36
2.2.2 Erhebung klinischer Risikofaktoren	36
2.2.2.1 Klinische Prämarker für PD.....	36
2.2.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (vaskulärer Belastungsindex) 37	
2.3 Eigenleistung des Promovenden	37
2.4 Statistik.....	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Prävalenz potentieller Prämarker für PD in der PRIPS-Kohorte	41
3.1.1 Prävalenz einer hyperechogenen SN in der PRIPS-Kohorte	41
3.1.2 Prävalenz pathologischer Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis in der PRIPS-Kohorte	44
3.1.3 Prävalenz kardiovaskulärer Risikoprofile in der PRIPS-Kohorte	45
3.2 Häufigkeit potentieller Prämarker für PD in der TREND-Kohorte	47
3.2.1 Häufigkeit einer hyperechogenen SN in der TREND-Kohorte.....	47
3.2.2 Häufigkeit pathologischer Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis in TREND- Kohorte	48
3.2.3 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikoprofile in der TREND-Kohorte ..	49
3.3 Analyse von systematischen Assoziationen der drei Risikokategorien in	

den Kohorten	51
3.3.1 Intima-Media-Dicke und das Merkmal SN+	51
3.3.2 Kardiovaskuläre Risikoprofile und das Merkmal SN+	53
4 Diskussion	56
4.1 Prävalenz der SN-Hyperechogenität.....	57
4.1.1 Prävalenz von SN-Hyperechogenität in Risikokohorten mit neurodegenerativen Prämarkern	60
4.2 Prävalenz kardiovaskulärer Risikoprofile in Risikokohorten für neurodegenerative Erkrankungen	61
4.3 Abzuleitende Schlussfolgerungen.....	67
4.4 Ausblick.....	68
4.5 Limitationen der Studie	69
5 Zusammenfassung	71
6 Anhang	73
6.1 Anamnesebogen	73
6.2 TREND Ultraschallbogen	78
6.3 Literaturverzeichnis	79
6.4 Abbildungsverzeichnis	96
6.5 Tabellenverzeichnis	98
6.6 Publikationen.....	99
6.7 Erklärung zum Eigenanteil	100
6.8 Danksagung	101
6.9 Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer's Disease, Morbus Alzheimer
BDI	Beck's Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
CBD / CBS	Corticobasale Degeneration / Corticobasales Syndrom
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychologische Testbatterie
DLB	Demenz mit Lewy-Bodies
FTD	Fronto-temporale Demenz
FW	fehlende Werte
PD	Parkinson's Disease, Morbus Parkinson
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IMD	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
PRIPS	Prospective validation of risk markers for Parkinson's disease - Studie
PY	Pack Years
MCI	Mild Cognitive Impairment
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
MSA	Multisystematrophie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PSP	Progressive Supranuclear Palsy / Progressive Supranukleäre Blickparese
REM	Rapid Eye Movement
RBD	REM-sleep Behaviour Disorder / REM-Schlaf-Verhaltensstörung
ST	Standardabweichung
SN pc / pr	Substantia Nigra pars compacta / pars reticularis

SN+	hyperechogene Substantia nigra
SN-	normoechogene Substantia nigra
Tab.	Tabelle
TCS	Transkranielle Sonographie
TREND	Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von NeuroDegeneration
VBI	Vaskulärer Belastungsindex

1 Einleitung

Ein hohes Lebensalter ist der stärkste Risikofaktoren für die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (PD) und der Alzheimer-Demenz (AD) [1-3]. In einer Zeit des demographischen Wandels hin zu einer immer älteren Bevölkerung [4], nehmen diese Erkrankungen deshalb schon heute einen großen und stetig wachsenden gesellschaftlichen Stellenwert ein [5-8].

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass dem PD und der AD schon viele Jahre vor der Manifestation ihrer klinischen Symptome neurodegenerative Prozesse zur Entwicklung der charakteristischen Pathologien in einer präklinischen Phase vorausgehen [9, 10]. In Folge dessen gibt es ein Bestreben diese Erkrankungen möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, um so das Fortschreiten des neurodegenerativen Prozesses aufhalten zu können [11]. Im Rahmen der Früherkennung ist es deshalb wichtig und notwendig spezifische Risikofaktoren für diese Erkrankungen zu identifizieren [12-14].

Eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) in der transkraniellen Sonographie (TCS) zeigt sich bei über 90% der PD-Betroffenen [15-18], bei etwa 45% erstgradig Verwandter von PD-Erkrankten [19] und ist bereits Jahre vor Erstmanifestation typischer klinischer Symptome in der TCS sichtbar [20]. Man geht deshalb davon aus, dass dieses sonografische Merkmal einen Vulnerabilitätsmarker darstellt [20, 21] und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von PD anzeigen kann [22-25].

Für AD hingegen wird schon seit vielen Jahren eine Beteiligung kardiovaskulärer Risikofaktoren am neurodegenerativen Prozess und bereits der frühen Pathogenese der Erkrankung angenommen [26-29].

Es erscheint daher sinnvoll und vielversprechend geeignete Studienkollektive neurodegenerativ gesunder Probanden mit und ohne Risiko für die Entwicklung von PD auf spezifische Ausprägungen kardiovaskulärer Risikoprofile zu untersuchen.

Gegenstand dieser Arbeit ist daher die Auswertung des kardiovaskulären Risikoprofils im Hinblick auf eine PD-Früherkennung und die Auswertung systematischer Assoziationen zwischen dem bildgebenden Marker SN+ und kardiovaskulären Markern, wie der Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis (ACC), zur besseren Charakterisierung der präklinischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen, im Speziellen von PD.

1.1 Das Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom und seine Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Ruhetremor wurden 1817 von dem Apotheker, Arzt und Paläontologen James Parkinson in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ („Eine Abhandlung über die Schüttellähmung“) erstmals beschrieben [30]. Neben der Benennung des Syndroms nach seinem Erstbeschreiber als Morbus Parkinson, werden Bezeichnungen wie idiopathisches Parkinson-Syndrom, „parkinsonsche Erkrankung“, Parkinson's Disease und als ältere Bezeichnung „Paralysis agitans“ synonym verwendet.

Die weiteren Ausführungen der vorliegenden Arbeit beziehen sich explizit auf das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD).

1.1.1 Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und zählt insgesamt zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern [8]. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [7] und nur in etwa 10% der Fälle tritt PD vor dem 40. Lebensjahr auf [31].

In der Gesamtbevölkerung wird von einer Prävalenz von 100 bis 300 Parkinson-Betroffenen pro 100.000 Personen und einer Gesamtinzidenz von 0,02% ausgegangen [6]. Ab dem 60. Lebensjahr steigt die Inzidenz auf etwa 1,5% bis 2% [7, 32].

Einige Studien weisen auf eine erhöhte Häufigkeit beim männlichen Geschlecht hin [33, 34].

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD) macht etwa einen Anteil von 75% aller Parkinson-Syndrome aus. [31, 35]

1.1.2 Ätiologie & Pathogenese

Eine definitive Ursache für die Entwicklung des Parkinson-Syndroms konnte bis zum heutigen Zeitpunkt nicht identifiziert werden. Man geht bei der Krankheitsentstehung momentan von multifaktoriellen Ursachen und einer polygenetischen Genese unter Beteiligung autoimmunologischer, entzündlicher, ischämischer, toxischer [36-38] und hypothetisch auch infektiöser Einflüsse [39, 40] aus. Umwelt- und Stressfaktoren könnten ebenso eine wichtige Rolle spielen [41, 42].

Das neuropathologische Korrelat des Parkinson-Syndroms ist die Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNpc) im Mesencephalon [43]. Sichtbar wird der Untergang durch das Fehlen der Melanin-pigmentierten Neurone der Substantia nigra [44]. Jedoch kommt es erst nach Untergang von mehr als 60% dieser Neurone [44] durch Mangel des Neurotransmitters Dopamin zu den typischen Parkinson-Symptomen.

Histopathologisches Kennzeichen der PD sind zytoplasmatische Einschlusskörper, sogenannte Lewy-Körper, die aus Ubiquitin, Neurofilamenten bestehen und deren Hauptkomponente das Protein α -Synuclein ist [45-47]. Benannt nach diesem prädominanten Protein, wird PD zusammen mit der Lewy-Körper-Demenz und der Multisystematrophie deshalb auch als Synucleinopathie bezeichnet [48-50]. Dem gegenüber stehen die sogenannten Tauopathien (u. a. Alzheimer Demenz, Progressive Supranukleäre Blickparese und Frontotemporale Demenz) mit Ablagerungen v. a. von Tau-Protein [51].

Als Ursache für die Degeneration der dopaminergen Neurone der SN wird unter anderem die Oxidative-Stress-Hypothese diskutiert [52-56]. Hierbei wird von einer Dysbalance zwischen der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und protektiven Mechanismen (Glutathion, Superoxiddismutase, Tocopherol,

etc.) zur Eliminierung freier Radikale ausgegangen [57]. ROS entstehen vornehmlich in der Atmungskette in den Mitochondrien und verursachen durch ihre oxidative Reaktivität Lipid- und Proteinoxidationen sowie DNA-Schäden in der Zelle [58-65]. So könnten vulnerable und prädisponierte Zellen mit einer geringen Toleranz für oxidativen Stress, wie möglicherweise die dopaminergen Zellen der SN, geschädigt werden und schließlich absterben [66]. Dieser Prozess wird wahrscheinlich durch die Reaktion mit Übergangsmetallen wie Eisen und Kupfer induziert und/oder verstärkt [67]. Es gibt weiterhin Hinweise, dass auch die Oxidation von Dopamin zur Produktion von ROS führen kann [68].

Die Relevanz der Akkumulation von Eisen in der SNpc ist Gegenstand intensiver Forschung. Es gibt Belege dafür, dass Eisen-Metabolismus, -Transport und -Speicherung in der SNpc gestört sind [67, 69-78] und es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration und der Gehalt an Eisenionen in der SNpc bei PD erhöht sind [79, 80]. Auch in magnetresonanztomographischen und TCS-Studien konnten diese Veränderungen nachgewiesen werden [21, 81-83]. Erhöhte Eisen-Konzentrationen können eine vermehrte Produktion von ROS induzieren, was in einem Teufelskreis wiederum zur Freisetzung weiterer Eisenionen führen kann [58].

Eine weitere Hypothese entwickelte sich aus der Beobachtung der selektiven Schädigung der dopaminergen Neurone der SNpc durch das Neurotoxin MPTP [84]. MPTP führt zu einer irreversiblen Inhibition des Komplex I der Atmungskette in den Mitochondrien, wodurch es zu einer Überproduktion von ROS kommt [84]. MPTP besitzt darüber hinaus in seinen chemischen Eigenschaften Ähnlichkeit mit bekannten Herbiziden [85]. In epidemiologischen Studien wurde dementsprechend ein erhöhtes Risiko für PD bei Pestizid- oder Herbizidexposition gefunden [6, 41, 42].

Die Beobachtungen der toxischen Wirkung von MPTP haben zu einer Vielzahl aktueller Studien geführt, die den Bedeutung mitochondrialer Dysfunktion in der Pathogenese von PD untersucht haben [59-63, 65, 86, 87]. Ebenso fanden sich

Hinweise für den Einfluss mehrerer PD-Risikogene (α -Synuclein, Parkin, PINK1, DJ-1, LRRK2) auf die Mitochondrienfunktion [88, 89].

Die Tatsache, dass bei PD das Protein α -Synuclein in Form von Lewy-Körpern akkumuliert, führte zur Untersuchung des Ubiquitin-Proteasom-Systems [56, 90-92]. So sind Gene, deren Mutationen in der Pathogenese von Parkinson-Syndromen eine Rolle spielen (z. B. Parkin) an Prozessen der Ubiquitylierung und dem proteasomalen Abbau in der Zelle beteiligt [93-95].

Auswirkungen lysosomaler Fehlfunktion werden aktuell aufgrund der Beobachtung von Parkinson-Syndromen bei Individuen mit heterozygoter Mutation des Gens für das Enzym Glucocerebrosidase untersucht [96-99]. Dieses Gen verursacht bei homozygoten Mutationsträgern die lysosomale Speichererkrankung Morbus Gaucher. Lysosomen sind darüber hinaus auch am Eisen-Metabolismus beteiligt [80].

Anzeichen für die Beteiligung inflammatorischer Prozesse zeigen sich durch Mikrogliaaktivierung in der SNpc [100, 101] und erhöhte Konzentrationen inflammatorischer Zytokine [56, 102, 103]. Dabei hat sich herausgestellt, dass dies nicht nur ein Prozess im Rahmen der Neurodegeneration ist, sondern Verlust an dopaminergen Neuronen auch eine Folge der Aktivierung von Mikrogliazellen sein kann. Auch von Mikrogliazellen wird angenommen, dass sie für den Eisen-Stoffwechsel im Gehirn eine zentrale Rolle spielen [104].

Die Bedeutung von exzitotoxischen Einflüssen wird für viele neurodegenerative Erkrankungen diskutiert [105, 106]. Bei PD könnte dies durch eine Überaktivität des Nucleus subthalamicus (STN) mit übermäßiger Glutamatausschüttung verursacht sein [56, 107]. Hinweise hierauf erbrachten Studien, in denen bei funktioneller Inhibition des STN durch DBS ein verminderter Progress der motorischen Symptome gezeigt werden konnte [108].

Zusammenfassend erscheint jede dieser Hypothesen als alleiniges Erklärungsmodell der pathogenetischen Prozesse der PD als nicht hinreichend,

so dass am ehesten von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden muss [109].

1.1.3 Klinik & Diagnostik

Die klinische Diagnose eines Parkinson-Syndroms kann bei Vorliegen einer Brady- oder Akinese zusammen mit einem muskulären Rigor, einem Ruhetremor (pathognomonische Frequenz von 4 – 6 Hz) und einer nicht anders erklärbaren posturalen Instabilität gestellt werden. Die unterschiedliche Ausprägung dieser Kardinalsymptome führt zur klinischen Einteilung in folgende Verlaufsformen:

- Akinetisch-rigider Typ
- Tremor-dominanter Typ
- Äquivalenztyp
- Monosymptomatischer Ruhetremor

Ausdruck dieser typischen klinischen Symptomatik sind oft subtile klinische Zeichen und motorische Einschränkungen. Es kommt zur charakteristischen Verarmung und Verlangsamung willkürlicher und mimischer Bewegungen sowie einer oft typischen Körperhaltung mit Kamptokormie. Das Gangbild ist kleinschrittig, es können Start- und Umkehrschwierigkeiten oder „Freezing“ auftreten. Die Stimme wird leiser (Hypophonie) und die Handschrift kleiner (Mikrographie). Der rigide Muskeltonus zeigt sich als sogenanntes „Zahnrad-Phänomen“. Beim Tremor-dominanten Typ wird oft ein „Pillendreher“- oder „Geldzähler“-Phänomen beobachtet.

Typischerweise treten diese motorischen Symptome beim PD asymmetrisch also mit seitendominanter Ausprägung auf. Die Gegenseite wird meist erst im Verlauf betroffen.

Als fakultative Symptome zeigen sich regelhaft sensorische (Dysästhesie, Schmerzen), vegetative (Störungen von Blutdruck- und Temperaturregulation, Harnblasen- und sexueller Funktion), psychische (Depression, Angst- und

Schlafstörung) und kognitive Symptome (Demenz, frontale Störungen).

Die Diagnose von PD bleibt zeitlebens eine klinische. Mit Hilfe des L-Dopa-Tests, der klinischen Besserung der Parkinson-Symptome auf eine hochdosierte L-Dopa-Medikation, lässt sich die Diagnose weiter verifizieren. Klinische Skalen wie die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) und die Bestimmung des Hoehn & Yahr-Stadiums dienen der klinischen Schweregradeinteilung. [31, 35]

Allgemein werden Parkinson-Syndrome in das idiopathische Parkinson-Syndrom, genetische (familiäre) Parkinsonformen und atypische Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (Progressive supranukleäre Bliuckparese [PSP], Multisystematrophie vom Parkinson- oder vom zerebellären Typ [MSA-P bzw. -C], kortikobasale Degeneration [CBD] und Demenz vom Lewy-Körper-Typ [DLK]) eingeteilt. Symptomatische, sekundäre Parkinson-Syndrome können posttraumatisch oder tumorbedingt auftreten, metabolisch oder entzündlich ausgelöst, medikamenten- oder toxininduziert sein.

Weitere relevante Differentialdiagnosen eines Parkinson-Syndroms schließen essentiellen Tremor, Dystonien, einen Normaldruckhydrozephalus und vaskuläre Enzephalopathien (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie) ein. [35]

1.1.4 Therapie

Die pharmakotherapeutische Behandlung des Parkinson-Syndroms umfasst je nach Stadium und Schweregrad der Erkrankung unterschiedliche L-Dopa-Präparate in Kombination mit peripheren Decarboxylase-Inhibitoren.

Dopaminagonisten sowie Inhibitoren der Monoaminoxidase B (MAO-B) und/oder Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sind zusätzliche Therapieoptionen, die in frühen Erkrankungsphasen oder in Kombination mit L-Dopa verabreicht werden können.

In schweren Krankheitsstadien kann die Implantation einer Medikamentenpumpe mit subkutaner, kontinuierlicher Gabe von Duodopa oder Apomorphin indiziert sein.

Die Tiefe Hirnstimulation mit Implantation von Stimulationselektroden in das Kerngebiet des Nucleus subthalamicus, der SN pars reticulata [110] oder des medialen Globus pallidus und individueller Einstellung eines Impulsgebers, stellt seit einigen Jahren eine neurochirurgische Therapieoption dar [111].

Physiotherapeutische und psychologische Betreuungsangebote bilden grundlegende, supportive Therapieelemente und haben oft einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. [31, 35]

1.2 Früherkennung von PD

Das Zeitintervall des Untergangs von mehr als 60% der dopaminergen Neurone der SNpc bis zur klinischen Manifestation ist nicht genau bekannt. Schon seit einiger Zeit wird für die neurodegenerativen Prozesse, die zur charakteristischen klinischen Präsentation der PD führen, eine präklinische Phase angenommen [112]. In der Literatur werden für die präklinische Phase Zeitspannen zwischen 2 und 50 Jahren angegeben [9, 113].

In der letzten Zeit konnten klinische, genetische, biologische und bildgebende Prämarker identifiziert werden, die Frühsymptome darstellen und somit die präklinische Phase von PD repräsentieren könnten [9, 11-13, 89, 114-119].

Für den Verlauf und die Entwicklung dieser präklinischen Phase wurden in der Vergangenheit mehrere Modellvorstellungen diskutiert. Langston und Koller schlugen 1991 eine Einteilung der Erkrankungsentwicklung in 3 Stadien vor [112, 120, 121]. Im ersten Stadium finden sich Risikofaktoren für PD ohne Frühsymptome worauf im zweiten Stadium milde motorische Zeichen und klinische Prämarker, wie z B. eine Hyposmie, zu finden sind. Das letzte Stadium ist geprägt vom charakteristischen klinischen Phänotyp der PD.

Ausgehend von Obduktionstudien an einer großen Anzahl von Gehirnpräparaten schlugen Braak und Mitarbeiter die Theorie einer aufsteigenden Ausbreitung der Lewy-Körper vom Hirnstamm bis über den gesamten Neokortex vor [122-124]. In 6 Stadien sind demnach Lewy-Körper in den ersten beiden Phasen zunächst im Nucleus dorsalis nervi vagi, dem Locus

coeruleus, dem Bulbus olfactorius und dem enterischen Nervensystem zu finden [125]. In den Stadien 3 und 4 zeigen sich Lewy-Körper zusätzlich im Mesencephalon, im Speziellen in der SNpc. Die letzten beiden Stadien 5 und 6 sind charakterisiert durch das Auftreten von Lewy-Körper im gesamten Kortex. Diesem Ausbreitungsmuster folgend könnte auch das Auftreten der klinischen Frühsymptome und der spätere Krankheitsverlauf erklärt werden [126].

Ausgehend von den Kriterien der UK Brain Bank [127] wurde weiterhin ein „Parkinson disease at Risk Syndrome“ (PARS) vorgeschlagen, dass in vier Stadien die Entwicklung zur klinischen Diagnose von PD beschreibt [9]. Die erste „prä-physiologische Phase“ ist charakterisiert durch das Fehlen jeglicher klinischer oder physiologischer Hinweise für PD und ist gekennzeichnet durch das Vorliegen prädisponierender genetischer Mutationen, demographischer Risikofaktoren oder Exposition gegenüber Umwelteinflüssen. Im zweiten Stadium, der „präklinischen Phase“, zeigen sich bildgebend PD-typische Veränderungen in PET und TCS bei fehlenden klinischen Anzeichen, wo hingegen in der dritten „prämotorischen Phase“ nicht-motorische Symptome wie z. B. Depressionen, olfaktorische Dysfunktion, RBD oder Obstipation auftreten. Das Vorliegen klassischer PD-Symptome ohne Vollständigkeit der notwendigen diagnostischen Kriterien repräsentiert schließlich die „prädiagnostische Phase“ als letzte Stufe vor der klinischen PD-Diagnose.

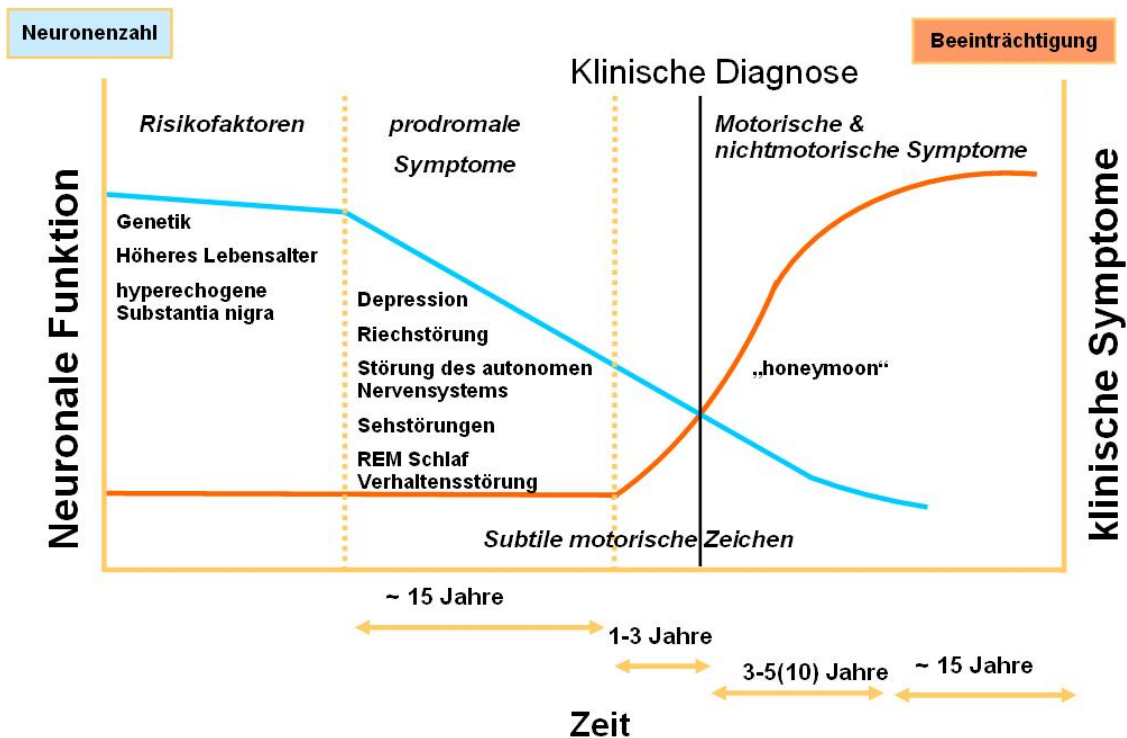


Abb. 1: Schematisches Modell der präklinischen und klinischen Parkinson-Phase. Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Stefanie Lerche.

1.2.1 Demographische Faktoren der PD-Früherkennung

Eine Reihe von demographischen Faktoren ist mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von PD vergesellschaftet. Höheres Lebensalter ist hierunter der bedeutendste Risikofaktor. Mit höherem Alter steigt auch die Inzidenz der Erkrankung. Mit dem demographischen Wandel hin zu einer immer älteren Bevölkerung steigt auch die Prävalenz von Parkinson auf 4 – 5 % unter den Ältesten [1, 7].

Des Weiteren scheinen Männern ein höheres Risiko zu haben an PD zu erkranken, das Geschlechterverhältnis wird hierfür in einigen Publikationen mit 3:2 (♂:♀) angegeben [7, 33, 34, 128]. Gründe hierfür könnten protektive Effekte weiblicher Sexualhormone (Östrogen), Unterschiede in der Exposition von Stressoren oder in der genetischen Prädisposition sein [7].

Etwa 90% der Parkinson-Erkrankungen tritt sporadisch und ohne klassisch Mendel'sche Vererbung innerhalb des Familienkreises Betroffener auf [129]. Trotzdem hat sich gezeigt, dass das Risiko an PD zu erkranken für Menschen mit einer positiven Familienanamnese erstgradig Angehöriger mit PD 3- bis 4-

mal höher ist [6, 41] und auch eine positive Familienanamnese für Tremor das Risiko an PD zu erkranken erhöht [130].

Als potentielle protektive Faktoren werden Nikotinabusus und ein hoher Koffeinkonsum diskutiert [7, 41].

1.2.2 Genetische Marker für PD

Monogenetische Formen stellen nur einen geringen Anteil unter den Parkinson-Erkrankungen dar. In den letzten Jahren konnten durch die Analyse von Familien mit monogenetischen Parkinson-Syndromen mit Mendel'scher Vererbung Kandidatengene identifiziert werden, die auch in der Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms eine Rolle spielen könnten [117, 131]. Genetisch sind momentan 18 Gene (PARK1-18) bekannt, deren Genmutation und/oder Genprodukt mit monogenetischen oder early-onset Parkinsonformen assoziiert sind und von denen auch eine Beteiligung am idiopathischen Parkinson-Syndrom angenommen wird [132]. Hierzu zählen u. a. PARK1 und PARK4 (Genprodukt: α -Synuclein), PARK2 (Parkin), PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ-1) sowie PARK8 (LRRK2 = Leucine rich repeat kinase 2) [131-135]. Heterozygote Träger einer Mutationen für das Glucocerebrosidase-Gen (GBA), dessen homozygot Betroffene unter der lysosomalen Speichererkrankung Morbus Gaucher leiden, haben zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms [136].

Genomische und proteomische Marker, wie veränderte Liquor-Konzentrationen von α -Synuclein sowie DJ-1-Protein und genetische Risikovarianten mit erhöhter LRRK2-Aktivität wurden in den letzten Jahren als potentielle Biomarker für PD untersucht. Ein definitiver Biomarker für die Früherkennung ist unter den untersuchten Kandidaten momentan noch nicht verfügbar. [118, 137]

1.2.3 Bildgebende Früherkennung von PD

1.2.3.1 Magnetresonanztomographie

Der Stellenwert der Magnetresonanztomographie zur Darstellung der

Substantia nigra und als Instrument in der PD-Diagnostik beschränkt sich bisher auf die Differentialdiagnostik. Hier dient die MRT-Bildgebung insbesondere dem Ausschluss sekundärer Ursachen eines Parkinson-Syndroms, wie Läsionen im Bereich der Basalganglien, Hinweise auf vaskuläre, metabolische (M. Wilson) oder toxische (Mangan, Ephedron) Ursachen oder eines Hydrozephalus [138]. Die Diffusions-gewichtete (DWI) und/oder Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) könnten jedoch vielversprechende Ansätze sein. So konnte in einer Studie reduzierte fraktionale Anisotropie in der DTI-Bildgebung, ein Indikator neuronaler Integrität [139], bei 14 PD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen nachweisen [140]. Weitere Studien zur Aussagekraft der DWI und DTI sind jedoch nötig, um beurteilen zu können, ob diese Veränderungen bereits in präklinischen Phasen darstellbar und für die Frühdiagnostik anwendbar sind.

1.2.3.2 PET- & SPECT-Bildgebung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) sind nuklearmedizinische Verfahren mit deren Hilfe es möglich ist auf synaptischer Ebene funktionelle Aspekte der dopaminergen Neurone abzubilden [138, 141].

Mit Hilfe des ^{18}F -Fluoro-Dopa-PET ist die metabolische Aktivität der striatalen Aromatischen-L -Aminosäure-Decarboxylase (AADC) darstellbar [142]. Die ^{123}I - β -CIT- bzw. ^{123}I -FP-CIT-SPECT ermöglicht weiterhin die Abbildung der präsynaptischen Dopamintransporter und kann somit der semiquantitativen Beurteilung des Neuronenverlust der SNpc dienen. Dopamintransporter sind für die Dopamin-Wiederaufnahme in präsynaptische Nervenendigungen verantwortlich, können mit der DaTSCANTM-Technik dargestellt werden und gelten als sensibler Marker für einen Verlust präsynaptischer dopaminergere Nervenendigungen im Striatum. Schließlich kann mit ^{11}C - bzw. ^{18}F -dihydrotrabenazin (DTBZ) die Dichte vesikulärer Monoamin-Transporter (VMAT2) dargestellt werden. [141]

Die MIBG-(Metaiodbenzylguanidin)-Szintigrafie dient der Darstellung einer kardialen sympathischen Denervation bei PD und als Instrument zur

Differenzialdiagnostik gegenüber der MSA, bei der diese Denervierung nicht vorkommt [143].

Zusammengefasst sind die genannten bildgebenden Biomarker geeignet bereits in präklinischen PD-Phasen und im Progress der Erkrankung Dysfunktion und Denervierung der dopaminergen Neurone der SN, den Verlust an Dopamintransportern und funktional die Verminderung des Stoffwechsel der SN abzubilden [138].

1.2.3.3 Transkranielle B-Mode Sonografie (TCS)

Die Erzeugung eines Ultraschallbildes beruht auf dem Impuls-Echo-Prinzip. Bei Anlegen einer Wechselfspannung an polykristallinen Keramiken werden durch den piezoelektrischen Effekt Ultraschallwellen erzeugt und vom Schallkopf durch eine Anpassungsschicht und Ultraschallgel in das Gewebe ausgesandt.

In gasförmigen und flüssigen Medien bewegen sich Ultraschallwellen dabei als Longitudinalwellen, ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit und Absorption in einem Medium sind abhängig von dessen Elastizität (K) und spezifischer Dichte (ρ). An Inhomogenitäten oder Gewebegrenzflächen werden die Schallwellen entsprechend der akustischen Impedanz der Grenzflächen reflektiert, gebrochen und gestreut. Teilweise reflektierte und gestreute Schallwellen dringen mit abgeschwächtem Schalldruck bis zur vollständigen Absorption tiefer ein. Das Interferenzmuster aus gestreuten und reflektierten Schallwellen wird am Schallkopf als Echo empfangen, piezoelektrisch in ein elektrisches Signal umgewandelt, verstärkt und anschließend Frequenz, Phase und Amplitude des Signals elektronisch ausgewertet (Preprocessing, Postprocessing, Tiefenausgleich, Gesamtverstärkung). [144]

Aus der Laufzeit des reflektierten Signals wird die Tiefe der Grenzflächen berechnet. Die Eindringtiefe und Auflösung sind dabei abhängig von der Frequenz der Schallwellen. Es gilt je höher die Frequenz desto höher die Auflösung jedoch umso geringer die Eindringtiefe und umgekehrt.

Für die diagnostische Sonografie liegt der optimale Frequenzbereich des Ultraschalls bei einer mittleren Schallausbreitung im Gewebe von 1540 m/s im Bereich von 1-20 MHz. [144]

Der Einsatz niedriger Frequenzen zur Überwindung der Schallabsorption der Schädelkalotte ist Voraussetzung für ein suffizientes temporales Schallfenster bei der transkraniellen Sonografie [31, 145].

Die B-Mode-Sonografie (brightness modulation) gibt neben der Laufzeit, die Amplitude des reflektierten Signals als Echointensität in Graustufen wieder und erzeugt so ein zweidimensionales Schnittbild der Strukturen im Ultraschallfeld. Strukturen mit starker bis totaler Reflexion erscheinen dabei hell als echointens (Knochen, Gase), Strukturen mit geringer Reflexion dunkel, also echoarm (Flüssigkeiten). [144]

1.2.3.3.1 Hyperechogenität der Substantia nigra

Viele Jahre war die Schädelkalotte die Limitation für den Einsatz der Sonografie zur Beurteilung des Hirnparenchyms. Zu Beginn der 1980er Jahre gelang es Rune Aaslid den Blutfluss der großen intrakraniellen Arterien dopplersonografisch durch die Schädelkalotte darzustellen [146]. Dieses bildete die Grundlage zur Verbreitung der transkraniellen Dopplersonografie (TCD) für die Diagnostik intrakranieller Veränderungen der Hämodynamik in der alltäglichen klinischen Routine. Zu Beginn der 1990er Jahre wurde es mit der Weiterentwicklung der Ultraschalltechnik dann möglich das Hirnparenchym hochauflösend darzustellen und zur Differenzierung parenchymatöser Strukturen zu nutzen. Im Jahr 1995 entdeckten Becker und Mitarbeiter erstmals eine sonografische Veränderung mit verstärkter Echogenität bei PD-Patienten, die im Bereich der Substantia nigra auf Ebene des mesencephalen Hirnstamms lokalisiert ist und bezeichneten diese als „Hyperechogenität der Substantia nigra“ (SN+) [147].

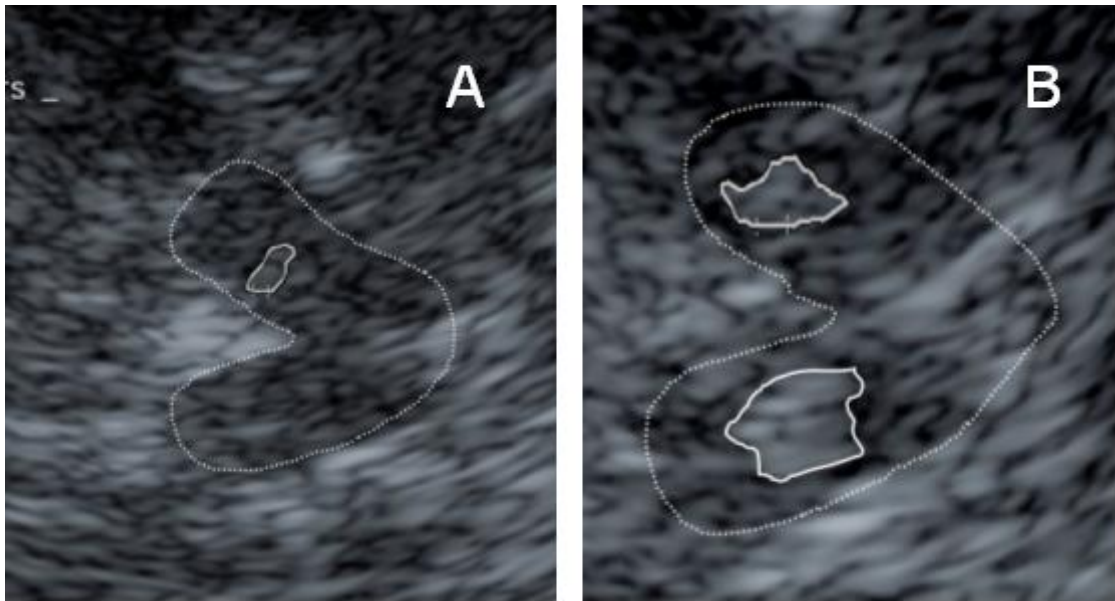


Abb. 2: Mesencephalon mit normoechogener (A) und hyperechogener (B) Substantia nigra (SN) in der transkraniellen Sonografie (TCS. A: mesencephale TCS-Schallebene mit normoechogener SN (Mesencephalon gepunktet umrandet); B: Mesencephalon mit hyperechogener SN beidseits (durchgehende Linie und Pfeile). Quelle: Eigenes Bildmaterial aus der TREND-Studie.

Bei etwa 90 % der PD-Patienten zeigt sich in der TCS das Merkmal SN+, definiert als eine planimetrisch vergrößerte Fläche der SN mit verstärkter Echogenität (siehe Kapitel 2.2.1.1 für Grenzwertdefinition) [15-18].

Diskrepanz zur Prävalenz von PD mit ca. 1-2 %, zeigt sich auch bei etwa 10 % der Normalbevölkerung eine SN+ [20]. Interessanterweise ist dieser Anteil von 10 % annähernd identisch mit dem inzidenteller Lewy-Körper-Erkrankungen [148, 149]. Weiterhin lässt sich auch bei 45 % erstgradig Verwandter von PD-Erkrankten eine SN+ [19] und bei einem Teil dieser Merkmalsträger eine verminderte Aufnahme im [¹⁸F]-Dopa-PET [150] oder bereits subtile motorische Alterationen nachweisen [151, 152].

Die Erkenntnis, dass eine Hyperechogenität der SN bereits Jahre vor der Erstmanifestation von PD vorliegt [20], Merkmalsträger ein 17-fach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung von PD haben [25] und die Beobachtung, dass sich die SN+ im Krankheitsverlauf nicht zu ändern scheint [153], führte zu der Hypothese der SN+ als potentieller Vulnerabilitätsmarker für PD [20, 154]. In einer Vielzahl von Studien wurde in Folge der Stellenwert der SN+ für die Diagnostik und Früherkennung von PD untersucht. Die Sensitivität (SE) der

TCS der SN wird in einer kürzlich publizierten populationsbasierten Studie mit 88 %, die Spezifität (SP) mit 77 % angegeben. Der positive prädiktive (PPV) und negative prädiktive Vorhersagewert (NPV) wurde in dieser Studie mit 12,7 % bzw. 99,4 % ermittelt [155]. In einer weiteren aktuellen Studie einer Kohorte mit Probanden „at-risk“ für PD und Anwendung eines dreistufigen Screenings ergab sich eine SE von 80 %, eine SP von 90 % sowie ein PPV von 6 % und ein NPV von 99,8 % bei Kombination [156].

Für die Genauigkeit der computerisierten planimetrischen Messung der SN+ wird eine Intra- und Interobserverreliabilität von 95 % bzw. 85 % angegeben [157, 158]

Das histopathologische Korrelat der SN+ ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Zusammen mit den hyperechogenen Schallcharakteristika der SN+ und der Evidenz für Störungen des regionären Eisenstoffwechsels scheint ein erhöhter Eisengehalt der SN eine zentrale Rolle zu spielen [21, 69-71, 81]. Ein eisenbindendes Protein in Neuronen der SN ist das Neuromelanin, das der SN seine charakteristische Pigmentierung verleiht und dessen Konzentration bei PD reduziert ist [82]. Der progrediente Verlust des Neuromelanins könnte folglich mit einer Freisetzung von Eisen assoziiert sein und in dem Merkmal SN+ resultieren [159].

In Tiermodellen hat sich gezeigt, dass Injektion von Eisenionen oder 6-Hydroxydopamin, welches zur Freisetzung von an Ferritin gebundenen Eisens führt, in einer Hyperechogenität der SN resultiert [81]. Die Tatsache, dass Ferritin in der SN vornehmlich in Gliazellen lokalisiert ist, erscheint interessant in Anbetracht der Ergebnisse einer Studie, in der eine Assoziation von SN+ mit einer Mikroglia-Aktivierung nachgewiesen werden konnte [100].

Die klinische Seitenbetonung der PD-Symptome spiegelt sich auch in der TCS in einer ausgeprägteren SN-Hyperechogenität kontralateral zur motorisch stärker betroffenen Körperseite wieder [15]. Das Merkmal SN+ ist weiterhin mit den meisten nicht-motorischen Markern sowie mit subtilen motorischen

Frühzeichen [160, 161] assoziiert. Eine SN+ findet sich häufiger bei Menschen mit einer Hyposmie [162, 163] oder einer depressiven Erkrankung [164] in der Vorgeschichte [165]. Auch Probanden mit einer RBD weisen signifikant häufiger eine SN+ auf als Kontrollen [166, 167].

Schließlich kann das TCS-Merkmal SN+ hilfreich in der Diskriminierung von PD gegenüber atypischen Parkinson-Syndromen, wie PSP und MSA, sein, da letztere keine hyperechogene SN aufweisen [168, 169]. Eine SN+ findet sich hingegen regelhaft bei Patienten mit CBD und DLB [168].

1.2.4 Klinische Prämarker für PD

Die Definition klinischer Prämarker und ihrer Validität für die Früherkennung von PD ist notwendig um in Zukunft bereits in präklinischen Erkrankungsphasen ein Risiko für die Entwicklung von PD bestimmen und neuroprotektive Therapien einleiten zu können [116, 170]. Die Kombination verschiedener motorischer und nicht-motorischer Prämarker ist deshalb für eine mögliche Frühdiagnostik ein vielversprechendes Procedere [156, 171-174].

1.2.4.1 Motorische Prämarker für PD

Frühe motorische Symptome können bei Fehlen einer anderen kausalen Ursache Prämarker für das präklinische PD-Stadium sein [161]. Zu diesen subtilen motorischen Zeichen zählt z. B. ein einseitig reduzierter Armschwung [161]. Veränderungen der Handschrift mit Mikrographie, eine leiser werdende Stimme (Hypophonie) können ebenso Ausdruck einer präklinischen motorischen Einschränkung sein, wie Auffälligkeiten des Gangbildes mit Veränderung der Schrittlänge, -breite und –kadenz bei unveränderter Geschwindigkeit oder Störungen der posturalen Stabilität [160, 175, 176].

1.2.4.2 Nicht-motorische Prämarker für PD

Die Rolle nicht-motorischer Prämarker für PD hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Eine Vielzahl von Studien haben seitdem

unterschiedliche nicht-motorische Symptome, die im Verlauf der Erkrankung auftreten können, untersucht. Ein besonderer Fokus liegt hierbei seit Jahren auf der Betrachtung dieser Symptome in der präklinischen Phase als Prämarker für PD. Zu diesen potentiellen nicht-motorischen Prämarkern gehören u.a. autonome Dysfunktionen (Hypotension, Obstipation, kardial-vegetative Denervierung) [177-179], Sehstörungen und kognitive Defizite (z. B. MCI) [180]. Zu den etablierten nicht-motorischen Prämarkern werden Depressionen, eine olfaktorische Dysfunktion und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) gezählt [181].

1.2.4.2.1 Depression

Depressive Episoden mit typischen Symptomen wie Apathie, Antriebsminderung, gedrückter Stimmung und Anhedonie treten bei 20 – 50 % aller PD-Patienten zu einem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf oder bereits Jahre vor der Manifestation der Erkrankung auf [182, 183].

Depressionen finden sich somit häufig bei PD-Patienten und umgekehrt entwickeln Menschen mit Depressionen häufiger PD [184], was zu der Annahme führte, dass Depressionen ein Prodromalsymptom für PD sein könnten [185]. Depressive Symptome sind verantwortlich für eine schlechtere Lebensqualität PD-Betroffener [186] und sind assoziiert mit einer schnelleren Progression motorischer Symptome, höhergradiger körperlicher Einschränkung und erhöhter Mortalität [185].

Als pathophysiologische Korrelate der Komorbidität von Depressionen und PD werden insbesondere der Verlust dopaminerger und cholinergischer Innervation des limbischen Systems diskutiert, z. B. mit Projektion zur Amygdala als Schaltstelle der Emotionsverarbeitung [187]. Die Amygdala selbst kann ein reduziertes Volumen aufweisen [187]. Die Serotonin-Transporter-Bindung ist bei PD-Patienten erhöht [188]. In der TCS ist eine verminderte Echogenität der Raphe-Kerne mit depressiven Symptomen assoziiert [164].

1.2.4.2.2 Olfaktorische Dysfunktion

Hyposmie, als Ausdruck einer Dysfunktion des olfaktorischen Systems, ist ein Symptom, dass bei etwa 90 % der PD-Patienten [189-191] und unproportional seltener in atypischen Parkinson-Syndromen vorkommt. Olfaktorische Dysfunktion findet man bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen, im Speziellen in präsymptomatischen Stadien von PD und AD [192-195]. Für Menschen mit einem Apolipoprotein E4 Allel und Hyposmie ist ein 5fach erhöhtes Risiko für AD beschrieben worden [193].

Eine Hyposmie liegt oft bereits in frühen Erkrankungsphasen vor, geht motorischen Symptomen voran und zeigt in der präklinischen Phase zum einen ein erhöhtes Risiko für PD als auch für Parkinson-Demenz an [196].

PD und olfaktorische Dysfunktion teilen eine Vielzahl von Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Pestizid-Exposition, Schädel-Hirn-Trauma, Schwermetallexposition), ebenso ist hoher Koffein-Konsum protektiv für die Entwicklung einer Hyposmie [192]. Dies ist gleichzeitig aufgrund des häufigen Vorkommens einer Hyposmie bei anderen Erkrankungen wie chronischer Sinusitis, Nikotinabusus, Schädel-Hirn-Trauma und AD auch eine Limitation als alleiniger Biomarker für PD.

Analog zur Hypothese einer Aszension der Lewy-Körper-Pathologie, könnte eine olfaktorische Dysfunktion somit Ausdruck der zu Grunde liegenden neuropathologischen Prozesse sein [122, 192]. PET-Studien bei PD-Betroffenen haben Hinweise ergeben, dass Defizite in der Geruchsempfindung vor allem von cholinergem und zu einem kleineren Anteil von dopaminergem Denervation gekennzeichnet sind. In Hirnpräparaten von PD-Betroffenen zeigen sich Lewy-Körper in den olfaktorischen Rezeptorneuronen, dem Bulbus olfactorius und im entorhinalen Kortex neben Lewy-Körper auch AD-typische Neurofibrillen. [189, 192]

Zur Testung des Geruchssinns haben sich u. a. die 12 sniffin‘ sticks im klinischen Alltag etabliert [197, 198].

1.2.4.2.3 REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD)

Die Rapid-Eye-Movement (REM) Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) ist gekennzeichnet durch eine fehlende Atonie der Muskulatur in REM-Schlafphasen [199]. In Studien hat sich gezeigt, dass Menschen mit einer RBD häufiger PD, DLB oder eine MSA entwickeln [200]. Bei Individuen mit ET oder RLS findet sich eine RBD im Unterschied zu PD-Patienten nicht [201]. Das 10-Jahres-Risiko bei Menschen mit einer idiopathischen RBD für die Entwicklung einer Synuclein-assoziierten Erkrankung wird in der Literatur mit 40 – 65 % angegeben [202]. Hieraus erwuchs die Hypothese, dass die RBD möglicherweise ein Frühzeichen für eine präklinische Synucleinopathie sein könnte [200].

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass RBD auch mit subtilen Gangveränderungen vor der klinischen Manifestation von PD assoziiert ist . In einer Studie mit schlafwandelnden PD-Patienten hatten 72 % der Probanden eine positive Anamnese für RBD [203]. In der Studienkohorte waren schlafwandelnde Probanden häufiger depressiv, hatten einen schwereren Krankheitsverlauf und eine stärkere funktionelle Einschränkung [203]. RBD gilt somit als diagnostisch wertvolles Frühzeichen für PD und könnte in Zukunft zusammen mit anderen nicht-motorischen Prämarkern einen zentralen Platz in der PD-Früherkennung einnehmen.

1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Neurodegenerative Erkrankungen (v. a. PD und AD) und kardiovaskuläre Erkrankungen teilen als bedeutenden Risikofaktor ein höheres Lebensalter [1-3, 258]]. Von Mechanismen der zellulären Alterung wird eine zentrale Beteiligung in der Pathogenese sowohl neurodegenerativer als auch kardiovaskulärer Erkrankungen angenommen. Pathophysiologische Prozesse, wie z. B. chronisch inflammatorische Reaktionen und Überproduktion von ROS, gelten als gemeinsame Pathomechanismen [258].

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren im engeren Sinne zählen eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht, Nikotinabusus und

Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie) sowie kardiovaskuläre Vorerkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, Stroke, pAVK) [204]. Über den Zusammenhang von PD mit kardiovaskulären Risikoprofilen gibt es bisher jedoch relativ wenige Untersuchungen. Ergebnisse bisher durchgeführter Studien konnten verminderte [205, 206], andere Studien hingegen erhöhte Prävalenzwerte [207] kardiovaskulärer Risikofaktoren bei PD-Patienten identifizieren.

Eine Studie konnte kürzlich eine niedrigere Prävalenz von Mikroangiopathien und kardiovaskulären Risikofaktoren in Hirnpräparaten von PD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen nachweisen [208]. Dies könnte möglicherweise ein Anhalt für einen protektiven Effekt für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellen [209]. Eine weitere Studie mit Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis, einem Marker präklinischer Arteriosklerose, bei Parkinson-Patienten konnte zeigen, dass die IMD bei PD signifikant geringer ist als bei Kontrollen [210]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass schwerere PD-Stadien mit einem geringeren Risiko für arteriosklerotische Erkrankungen assoziiert sind. Die Prävalenz cerebrovaskulärer Arteriosklerose und einer Vorgeschichte für Schlaganfälle in Fällen von DLB und PD ist zudem geringer im Vergleich zu Kontrollen [211].

1.3.1 Epidemiologie kardiovaskulärer Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Erkrankungen weisen eine weltweit hohe Prävalenz auf und haben einen großen Anteil an der Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung. In deutschen bevölkerungsbasierten Studien ergaben sich für kardiovaskuläre Risikofaktoren folgende Prävalenzen [212]:

Tab. 1: Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren in einer bevölkerungsbasierten Studie. Quelle: Erbel et al. 2008.

	Männer	Frauen
Arterielle Hypertonie, %	46,0	31,0
Nikotinabusus, %	26,0	21,0
Diabetes mellitus, %	9,3	6,3
Adipositas, %	26,2	28,1
Subklinische A. carotis-Plaques, %	43,2	30,7
Subklinische pAVK, %	6,4	5,1
Subklinische Koronarsklerose, %	82,3	55,2

1.3.2 Genetische Aspekte kardiovaskulärer Risikofaktoren

Apolipoprotein E spielt als Bestandteil von verschiedenen Lipoprotein-Klassen eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel [213]. Das ApoE-Gen auf Chromosom 19 weist einen Polymorphismus mit drei unterschiedlichen Allelen (ApoE2, ApoE3, ApoE4) auf, deren homo- oder heterozygotes Vorliegen jeweils Prädispositionen für bestimmte Erkrankungen zugeschrieben werden [214]. Der homozygote E3-Genotyp gilt als Normvariante. ApoE2 ist mit einem geringem Risiko für AD assoziiert, wohingegen der heterozygote ApoE3/E4- und der homozygote ApoE4-Genotyp als bedeutende Risikofaktoren für kognitive Leistungsminderung und die Entwicklung von AD gelten [214, 215]. Darüber hinaus scheint das ApoE4-Allel auch in der Pathogenese der Arteriosklerose eine wichtige Rolle zu spielen [213, 216].

1.3.3 Bildgebende Diagnostik kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Bildgebung zur Diagnostik kardiovaskulärer Risikofaktoren bezieht sich im Speziellen auf die Darstellung arteriosklerotischer Gefäßpathologien und deren

Folgezuständen.

Mittels der M- und B-Mode Sonografie ist zum einen im Rahmen einer transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie die Darstellung der Herzleistung, Herztrophik, mit koronaren Durchblutungsstörungen assoziierten Herzmuskelbewegungsstörungen sowie Herzklappenvitien möglich. Zum anderen wird die B-Mode-Sonographie in Kombination mit Doppler- und Farbduplextechnik standardmäßig zur Detektion von Stenosen oder Verschlüssen der extrakraniellen und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße angewendet. Regelmäßig wird hierbei die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis erhoben.

Weitere bildgebende Verfahren zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikostatus sind u. a. die Koronarangiographie, Röntgenaufnahmen des Thorax oder ein Kardio-MRT.

1.3.3.1 Sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis

An der sondenfernen Gefäßwand der A. carotis communis zeigen sich in der B-Mode-Sonografie durch Impedanzunterschiede an den Grenzflächen zwischen echoarmen Gefäßlumen und der Tunica intima sowie an der Grenzfläche der Tunica media zur Tunica adventitia zwei echointense Linien. Der Abstand dieser beiden Grenzlinien entspricht der Intima-Media-Dicke, die im Normalfall altersabhängig zwischen 0,5-1,0 mm beträgt [217].

Die Intima-Media-Dicke gilt ab einem Wert von über 1 mm als reliabler Marker der subklinischen Arteriosklerose. Sie ist mit allen bekannten arteriosklerotischen Risikofaktoren korreliert und zeigt bei pathologischen Maßen oder bereits bestehenden Plaques ein erhöhtes Risiko sowohl für cerebro- als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen an [31, 218, 219].

Da pathologische IMD-Maße unter antihypertensiver und vor allem lipidsenkender Therapie im Gegensatz zu arteriosklerotischen Plaques prinzipiell reversibel sind, eignet sich die Messung der IMD auch als therapeutischer Erfolgsparameter [218].

Eine Studie fand Hinweise, die IMD bei Parkinson-Patienten signifikant schmaler ist und auf ein niedrigeres kardiovaskuläres Risikoprofil bei Parkinson-Patienten hinweisen könnte [210]. Dem widersprechend sind Ergebnisse einer MRT- und Ultraschallstudie an 57 PD-Patienten, die signifikante Korrelationen des klinischen und kognitiven Status sowie der IMD als Hinweis auf Großgefäßpathologien nachweisen konnte [220].

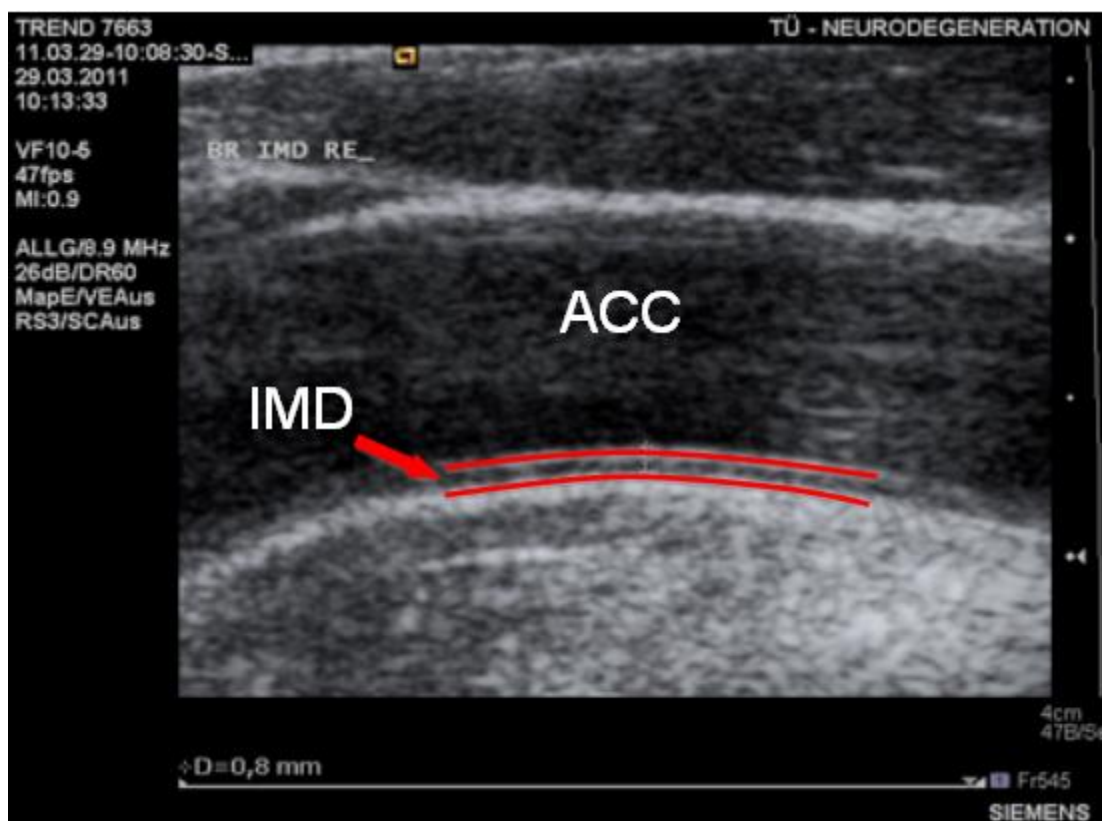


Abb. 3: Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) in der Carotis-Sonografie. ACC: Arteria carotis communis; Abstand zwischen den roten Linien = Intima-Media-Dicke (Pfeil). Quelle: Eigenes Bildmaterial aus der TREND-Studie.

1.3.4 Klinische Aspekte kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die klinische Diagnose und Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen (zusammengefasst als metabolisches Syndrom) sowie Nikotinabusus hat große Bedeutung für die Sekundärprävention kardio- und cerebrovaskulärer Erkrankungen. Die hohe Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und assoziierter arteriosklerotisch bedingter

Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit, Schlaganfällen und anderer Folgezustände arterieller Verschlusskrankheiten sind verantwortlich für einen Großteil der Morbidität und Mortalität in der Weltbevölkerung. [221]

Für die klinische Risikostratifizierung für Schlaganfälle aber auch für kardiovaskuläre Ereignisse haben sich Risikoscores wie der CHADS₂-Score sowie seine Weiterentwicklung, der CHA₂DS₂-Vasc-Score, in der klinischen Routine etabliert [222].

Weiterhin spielen kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Pathophysiologie von einigen Demenzarten (AD, Multiinfarktsyndrom, subkortikale vaskuläre Enzephalopathie) eine zentrale Rolle [223, 224]. Es zeigte sich in einer Studie, dass die optimale medikamentöse Therapie kardiovaskulärer Therapie den Progress kognitiver Leistungsminderung bei AD-Patienten im Vergleich zu suboptimal oder nicht behandelten Probanden signifikant verbessern bzw. verlangsamen kann [225].

1.4 Fragestellung

Die Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) in der TCS gilt als Vulnerabilitätsmarker für die Entwicklung eines PD.

Bisherige Studien in repräsentativen Kohortenstichproben beziehen sich lediglich auf die Bestimmung der SN-Echogenität u. a. mit dem Ultraschallsystem Siemens Elegra (Siemens, Erlangen/Deutschland). Für das Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares (Siemens, Erlangen/Deutschland) liegen bis dato nur wenige Daten vor.

Potentielle Risikofaktoren für Neurodegeneration, wie eine Hyposmie, depressive Episoden und RBD werden als Symptome der präklinischen Phase dieser Erkrankungen angenommen. Schließlich sind kardiovaskuläre Risikofaktoren an der Entwicklung der Alzheimer-Demenz beteiligt. Es ist weitgehend unklar welche Rolle kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Pathogenese von PD und anderer neurodegenerativer Erkrankungen spielen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Häufigkeitsverteilung des Merkmals

SN+ und das kardiovaskuläre Risikoprofil in verschiedenen Risikokohorten für die Entwicklung einer PD zu untersuchen. Um zu beurteilen, ob die Häufigkeit dieser Merkmale in den Risikogruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist, wird die Prävalenz vom SN+ und das kardiovaskuläre Risikoprofil in einer populationsbasierten Kohorte bestimmt. Darüber hinaus sollen systematische Assoziationen sonografischer Marker und kardiovaskulärer Risikoindizes evaluiert werden.

Im Speziellen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- I. Bestimmung der Prävalenz potentieller Risikofaktoren für PD in einer populationsbasierten Kohorte (PRIPS-Studie):
 1. Ist in der PRIPS-Kohorte die Häufigkeit des Merkmals SN+ bestimmt am Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares (Siemens, Erlangen) vergleichbar mit der Häufigkeit in einer Vorstudie am Ultraschallsystem Siemens SONOLINE Elegra (Siemens, Erlangen)?
 2. Wie häufig finden sich pathologische IMD-Werte, als Marker subklinischer Arteriosklerose?
 3. Wie hoch ist die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der populationsbasierten Gruppe?
- II. Welche Häufigkeit der untersuchten Risikofaktoren zeigt sich in einer Kohorte mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von PD?
 1. Ist die Häufigkeit des Merkmals SN+ in einer Risikokohorte im Vergleich zur populationsbasierten Kohorte erhöht?
 2. Ist die Häufigkeit einer pathologischen IMD in einer Risikokohorte im Vergleich zur populationsbasierten Kohorte erhöht?
 3. Ist das kardiovaskuläre Risikoprofil in einer Risikokohorte im Vergleich zur populationsbasierten Kohorte erhöht?

- III. Finden sich systematische Assoziationen der drei untersuchten Risikokategorien in den betrachteten Kohorten?

2 Material und Methodik

2.1 Studienkollektiv

Das untersuchte Studienkollektiv rekrutierte sich aus der TREND-Studie (Tübinger Erhebung von Risikofaktoren zur Erkennung von Neurodegeneration), die seit der Baseline-Untersuchung im Jahr 2009 in 2-Jahres-Intervallen Daten zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen bei Probanden mit und ohne Risikofaktoren für Neurodegeneration erhebt. Die Gesamtkohorte des ersten Follow-up der TREND-Studie umfasst 1102 Probanden (Durchschnittsalter $64,7 \pm 6,8$ Jahre, 52,0 % männliche Probanden) und beinhaltet Probanden der populationsbasierten PRIPS-Studie (Prospective Validation Of Risk Markers For Development Of Idiopathic Parkinson´s Disease).

In die TREND-Studie wurden Probanden im Alter zwischen 50 und 85 Jahren mit und ohne Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen (Depression, Riechstörung, REM-Schlaf-Verhaltensstörung) eingeschlossen.

Ausschlusskriterien stellten bestehende Diagnosen neurodegenerativer Erkrankungen (PD, AD) oder anderer relevanter neurologischer Erkrankung (Epilepsie, Schlaganfall) dar [14].

Zu einem Ausschluss für die Auswertung der vorliegenden Arbeit führte weiterhin das Vorliegen einer Zöliakie, Erkrankungen mit Störungen der Speicherung von Spurenelementen (Morbus Wilson, Hämochromatose) und weitere neurologische Erkrankungen (Dystonie, Essentieller Tremor, Chorea Huntington), die potentiell einen Einfluss auf das Merkmal SN+ haben könnten. Klinisch manifest diagnostizierte PD (PD= 4, SWEDD-PD= 1, unklares PS= 1) wurden ebenso ausgeschlossen.

Das Studienkollektiv umfasste nach weiterem Ausschluss der oben stehenden Erkrankungen 861 Probanden. Einen Überblick über die Aufteilungen in die einzelnen Kohorten und Gruppen sowie die Anzahl ein- und ausgeschlossener Probanden gibt Abb. 4.

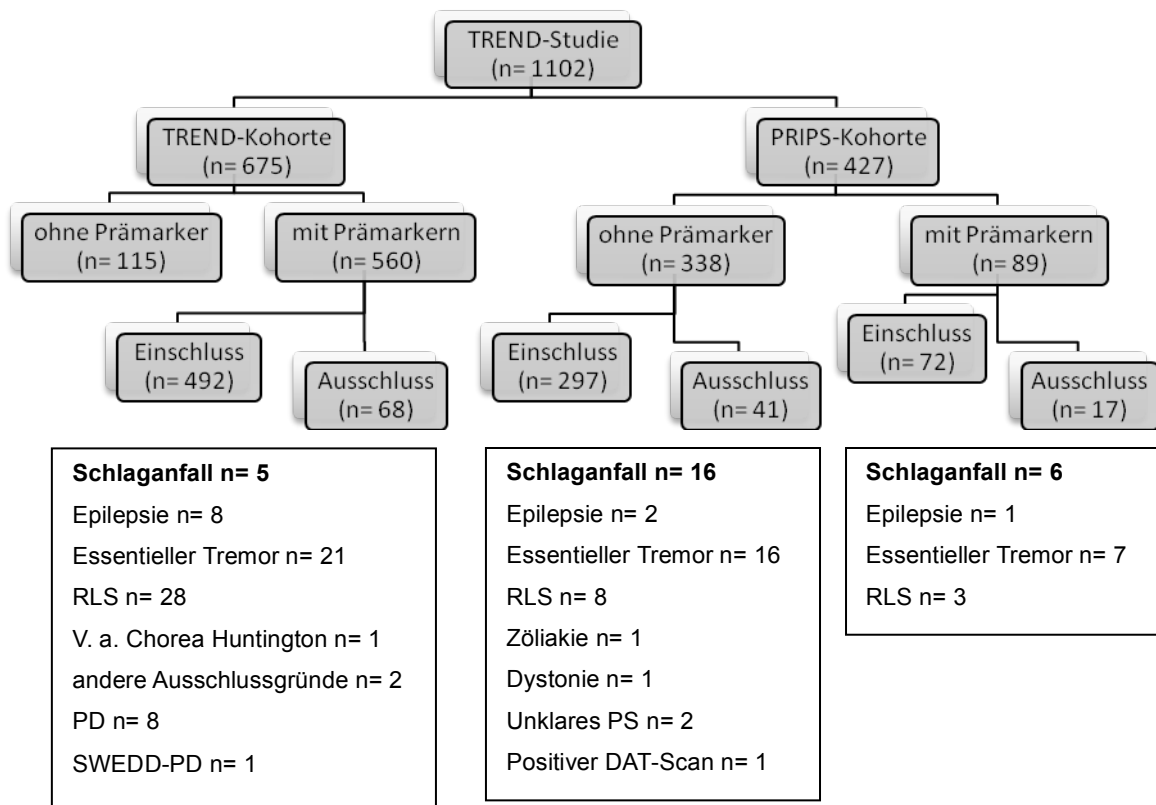


Abb. 4: Überblick über Kohorten- und Gruppeneinteilungen sowie Anzahl ein- und ausgeschlossener Probanden. Probanden mit unvollständigen Datensätzen für einzelne Parameter wurden im Ergebnisteil für die jeweiligen Auswertungen nicht berücksichtigt und als „fehlende Werte“ (FW) gekennzeichnet. RLS = Restless-Legs-Syndrom, PD = Idiopathisches Parkinson-Syndrom, SWEDD-PD = Subject Without Evidence of Dopaminergic Deficit, DAT-Scan = Dopamintransporter-Szintigraphie.

2.2 Material

2.2.1 Bildgebende Verfahren

Die sonografischen Messungen wurden mit dem Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für die TCS wurde hierfür ein 2,5 MHz phased array Schallkopf (Siemens PX4-1 Transducer) und bei der Carotis-Sonographie ein linear array Schallkopf (VF10-5 Transducer) verwendet. Folgende Geräteeinstellungen wurden gewählt:

Tab. 2: Geräteeinstellungen des Siemens ACUSON Antares für TCS und Carotis-Sonographie.

	TCS PX4-1-Transducer	Carotis-Sonographie VF10-5-Transducer
Eindringtiefe	14 – 16 cm	4 – 6 cm
Dynamic Range	- 23 dB / DR 70 dB	32 dB / DR 60 dB
Bildpersistenz	hoch	mittelhoch
Bildrate	25	47
TCG-Regler	keilförmig	linear
Frequenzbandbreite	2,2 MHz	8,9 MHz

TCS: Transkranielle Sonographie; dB: Dezibel; DR: Dynamic Range; MHz: Megahertz

Bilder wurden auf der Festplatte des Ultraschallgerätes pseudonymisiert gespeichert und zusätzlich ausgedruckt. Die gemessenen Werte wurden im Dokumentationsbogen „Ultraschall ,TREND““ festgehalten und der Probandenakte beigefügt. Für alle Untersuchungen wurde Aquasonic Gel (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet.

Die Messungen wurden vollumfänglich von einem Untersucher durchgeführt, so dass eine größtmögliche Konsistenz und Einheitlichkeit des Untersuchungsganges und der Messwerte anzunehmen ist. Die Einteilung in die Gruppen fand erst nach der vollständigen Erhebung der Messwerte der gesamten Kohorte statt. Der Untersucher hatte somit keine Kenntnis über das neurodegenerative Risikoprofil der Probanden, so dass von einer verblindeten Durchführung der Messungen ausgegangen werden kann.

2.2.1.1 Transkranielle B-Mode-Sonografie

Die Durchführung der TCS erfolgte im abgedunkelten Untersuchungsraum am liegenden Patienten vom Kopf des Probanden aus.

Für die transkranielle Sonografie wurde mit der phased array Sonde am

temporalen, präaurikulären Schallfenster bei etwa 10° nach kranial gekippter Sonde zunächst die Ventrikelebene (A2, Abb. 6) eingestellt. Hierbei wurde auf eine Darstellung sowohl des 3. Ventrikels als auch des Cornu anterior des kontralateral zur Sonde gelegenen Seitenventrikels in einem Bildausschnitt geachtet. Die Weite beider Strukturen wurde mit mehrfacher Vergrößerung gemessen und soweit vorhanden Echogenitätsänderungen der Basalganglien erfasst.

Zur Darstellung der mesencephalen Ebene des Hirnstammes wurde der Schallkopf nun annähernd in die Horizontalebene gekippt werden (A1, Abb. 6).

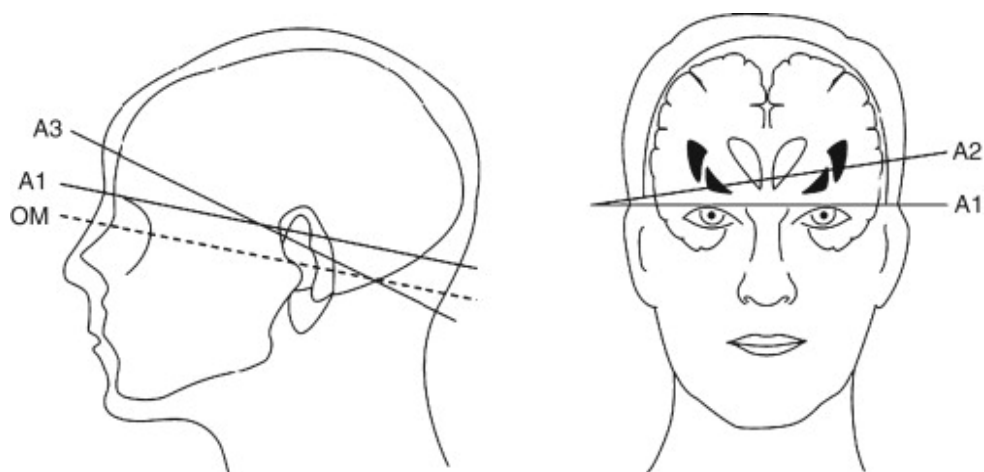


Abb. 5: Schallebenen der transkraniellen Sonographie. A1: mesencephale Schallebene; A2: Ventrikelebene; A3: Ebene des 4. Ventrikels und des Kleinhirns; OM: orbitomeatale Linie.
Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Heiko Huber.

Die Substantia nigra zeigt sich hier inmitten des typisch schmetterlingsförmigen, mesencephalen Hirnstamms (siehe Abb. 2, Kapitel 1.2.3.3.1). Nach Abgrenzung von der normalerweise echogenen, durchgängigen Mittellinie der Raphekerne und dem echogenen Nucleus ruber, wird die ipsilateral zur Sonde gelegene SN in mehreren mesencephalen Schnittebenen dargestellt. Nach Identifizierung der SN in ihrer maximalen Ausdehnung wurde diese im vergrößerten Standbild manuell umfahren und das Flächenmaß in cm² dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde anschließend für die andere Seite wiederholt. [226, 227]

Der Grenzwert für das Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares für die vorliegende Kohorte wurde in einer Gruppe der populationsbasierten PRIPS-Kohorte bestimmt. Hierfür wurden Probanden selektiert, bei

denen die SN beidseitig suffizient messbar war und das 90 %-Perzentil der Mittelwerte für beide SN-Seiten ermittelt. Das arithmetische Mittel der erhaltenen Werte beider Seiten wurde als Grenzwert definiert. Eine ROC-Analyse zur Grenzwertoptimierung wurde zur zusätzlichen Validierung des Grenzwertes durchgeführt.

2.2.1.2 Sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis

Die sonografische Messung der Intima-Media-Dicke wurde mit ebenso mit dem Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares (Siemens, Erlangen, Deutschland) und einem 5 – 10 MHz linear array Schallkopf (VF 10-5, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Der Schallkopf wurde beim liegenden Probanden im rechten Trigonum caroticum parallel zum Verlauf des Musculus sternocleidomastoideus aufgesetzt. Durch leichten Druck mit der Schallsonde kann die Vena jugularis interna zum Kollaps gebracht und so die benachbarte ACC identifiziert werden. Anschließend wurde die rechte ACC nach kranial bis zu ihrer Bifurkation verfolgt und in einem möglichst langen longitudinalen Anschnitt im Bereich der Carotis-Bifurkation dargestellt. Die IMD ist definiert als Strecke zwischen der echogenen Intimalinie und der echogenen Media-Adventitia-Grenze an der sondenfernen Wand der ACC [228]. Die Messung der IMD erfolgte dann in einem senkrechten Schallwinkel etwa einen Zentimeter proximal der Carotis-Bifurkation in einem Plaque-freien Abschnitt nach maximaler Vergrößerung des Bildausschnittes [217, 229]. Als pathologische Maße wurde der Literatur folgend eine IMD größer als 1,0 mm gewertet [230].

2.2.2 Erhebung klinischer Risikofaktoren

2.2.2.1 Klinische Prämarker für PD

Die Daten über das Vorliegen klinischer (nicht-motorischen) Prämarker für PD

wurden mittels Fragebögen (Beck's Depression Inventory, „REM Sleep Disorder Screening Questionnaire“ RBDSQ [231]) und entsprechenden Tests (12 sniffin' sticks [198]) im Rahmen der TREND Follow-up-Untersuchungen erhoben.

2.2.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (vaskulärer Belastungsindex)

Die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte unter Verwendung eines Fragebogens und in einem medizinischen Anamnesegespräch sowie auf der Grundlage vorliegender medizinischer Dokumentationen bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankungen und aktuell eingenommener Medikation. Im Speziellen wurden Informationen über bestehende Diagnosen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus sowie kardiovaskulärer bzw. arteriosklerotischer Vorerkrankungen erfasst. Darüber hinaus wurden Lebensstilfaktoren wie Nikotinabusus (in pack years) und Daten zu Gewicht und Körpergröße zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) abgefragt. Die genauen Kriterien für die Erhebung und Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie zur Bildung des vaskulären Belastungsindex (VBI) sind von Heinzel et al. publiziert worden [232]. In den Auswertungen der vorliegenden Arbeit wurde der vaskuläre Belastungsindex einschließlich der Informationen über eine Nikotinanamnese verwendet.

2.3 Eigenleistung des Promovenden

Die Eigenleistung des Promovenden umfasst die vollumfängliche Durchführung der TCS mit Erhebung der SN-Echogenität, Messung der Weite des 3. Ventrikels und des Vorderhorns des Seitenventrikels sowie die Sonographie der Arteria carotis communis zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke für das gesamte erste Follow-up der TREND-Studie. Die gesamten statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit wurden vom Promovenden eigenständig geleistet.

Darüber hinaus führte der Promovend die Untersuchungen der autonomen Testung (Sympathische Hautantwort, Herzratenvariabilität, RR-Messung) durch,

die nicht in die vorliegende Arbeit eingeflossen sind, und beteiligte sich an der Eingabe von Daten in die TREND-Datenbank.

Die Anamnese kardiovaskulärer Risikofaktoren und neurodegenerativer Prämarker sowie die Entwicklung des vaskulären Belastungsindex wurden von Mitarbeitern der TREND-Studiengruppe erarbeitet und für die vorliegenden Auswertungen zur Verfügung gestellt.

2.4 Statistik

Die Statistik wurde mit der Software IBM SPSS Statistics 22.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Deskriptive Statistiken sind für metrische Variablen als Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (ST) und für ordinal- bzw. nominalskalierte Variablen als absolute Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) angegeben. Bei statistischen Gruppenvergleichen numerischer Variablen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben, für Gruppenvergleiche bei dichotomen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zur Analyse von Gruppenvergleichen polytomer Variablen wurde der Chi-Quadrat- Test angewandt. Bei zweiseitiger Testung wurde ein $p < 0,05$ als signifikant gewertet.

Bei mehr als 2 Gruppen wurde eine ANOVA bzw. ANCOVA mit den Kovariaten Alter und Geschlecht jeweils mit post-hoc-Test und Bonferroni-Korrektur für kontinuierliche Variablen gerechnet. Für kategoriale Variablen wurde der Mantel-Haenszel-Test mit Korrektur für Alter und Geschlecht für Vergleiche über alle Gruppen verwendet. Für die Einzelgruppenvergleiche wurde der Mantel-Haenszel-Test mit den Kovariaten Alter und Geschlecht sowie Bonferroni-Korrektur mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,017$ durchgeführt.

3 Ergebnisse

Das Durchschnittsalter in den PRIPS-Gruppen betrug 64,4 Jahre (± 6 Jahre PRIPS-Probanden ohne Prämarker bzw. ± 5 Jahren PRIPS-Probanden mit Prämarkern) sowie 64,5 Jahre (± 7 Jahre) in der TREND-Gruppe mit Prämarkern. Der Anteil männlicher Probanden war in der TREND-Gruppe mit Prämarkern mit 44,3 % im Vergleich zu 62,9 % in der PRIPS-Gesamtkohorte hochsignifikant geringer ($p < 0,001$). Für die Kovariate Geschlecht wurde in Folge bei Vergleichen der TREND-Gruppe und der PRIPS-Gesamtkohorte korrigiert.

Probanden der TREND-Gruppe hatten zudem hochsignifikant häufiger eine positive Familienanamnese für dementielle Erkrankungen ($p < 0,001$).

Tab. 3: Charakterisierung der Gruppen der PRIPS- und TREND-Probanden mit und ohne Prämarker für PD

	PRIPS		p-Wert	TREND Probanden mit Prämarkern n= 492	PRIPS Gesamt- kohorte n= 369	p-Wert
	Probanden ohne Prämarker n= 297	Probanden mit Prämarker n n= 72				
Demographische Daten						
Alter in Jahren, MW [ST]	64,4 [6,2]	64,4 [5,0]	0,96 ¹	64,5 [7,3]	64,4 [6,0]	0,88 ¹
Geschlecht ♂, n (%)	189 (63,6)	43 (59,7)	0,54 ²	218 (44,3)	232 (62,9)	<0,001 ²
Pos. FA PD, n (%)	44 (14,8)	15 (20,8)	0,21 ²	74 (15,1) FW 2	59 (16,0)	0,72 ²
Pos. FA Demenz, n (%)	68 (22,9)	22 (30,6)	0,18 ²	187 (38,0)	90 (24,4)	<0,001 ²
UPDRS III Punkte, MW [ST]	1,19 [2,15] FW 1	1,10 [2,25]	0,75 ¹	0,95 [2,02] FW 5	1,17 [2,16] FW 1	0,13 ¹
MMSE Punkte, MW [ST]	28,50 [1,23] FW 1	28,33 [1,29]	0,33 ¹	28,36 [1,42]	28,46 [1,24] FW 1	0,23 ¹

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * $p < 0,05$; Pos. FA: positive Familienanamnese; PD: Parkinson's Disease; UPDRS III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale III; MMSE: Minimal Mental Status Examination; ¹ T-Test für unabhängige Stichproben; ² Chi²-Test nach Pearson

Die drei neurodegenerativen Prämarker Hyposmie, Depression und RBD waren einzeln alle in der TREND-Gruppe mit Prämarkern hochsignifikant häufiger als in der PRIPS-Gesamtkohorte ($p \leq 0,001$). Eine Vorgeschichte für depressive Episoden war etwa viermal häufiger, Hyposmie und RBD etwa doppelt so häufig in der TREND-Gruppe vertreten. Auch die Kombination von Hyposmie und Depression ($p = 0,003$) sowie Hyposmie und RBD ($p = 0,043$) war signifikant häufiger in der TREND-Gruppe zu finden.

Tab. 4: Häufigkeit der einzelnen Prämarker in der PRIPS-Gesamtkohorte und der TREND-Gruppe mit Prämarkern.

	TREND Probanden mit Prämarkern n= 492	PRIPS Gesamtkohorte n= 369	p-Wert
PD Prämarker			
Hyposmie, n (%)	94 (19,1) FW 45	31 (8,4) FW 8	<0,001 ²
Depression, n (%)	200 (40,7)	35 (9,5)	<0,001 ²
RBD, n (%)	54 (11,0) FW 1	19 (5,1) FW 1	0,001 ²
Hyposmie + Depression, n (%)	25 (5,1) FW 45	4 (1,1) FW 8	0,003 ²
Hyposmie + RBD, n (%)	14 (2,8) FW 46	4 (1,1) FW 9	0,043 ²
Depression + RBD, n (%)	19 (3,9) FW 1	6 (1,6) FW 1	0,095 ²
Hyposmie + Depression + RBD, n (%)	3 (0,6) FW 47	1 (0,3) FW 9	0,93 ²

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * $p < 0,05$; PD: Parkinson's Disease; RBD: REM-Schlaf-Verhaltensstörung; ¹ univariate Varianzanalyse korrigiert für Geschlecht; ² Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Geschlecht

Ein beidseitig suffizientes Schallfenster war in beiden Gruppen bei mehr als 85 % der Probanden in der TCS einsehbar.

Die durchschnittliche Fläche der SN war in der TREND-Gruppe mit Prämarkern hochsignifikant größer als in der PRIPS-Gesamtkohorte ($p < 0,001$). Die auf der linken Seite gemessene SN-Fläche war dabei in beiden Gruppen jeweils diskret größer als die der kontralateralen SN.

Tab. 5: Schallbedingungen der TCS und SN-Echogenität in der PRIPS-Gesamtkohorte und der TREND-Gruppe mit Prämarkern.

	TREND Probanden mit Prämarkern n= 492	PRIPS Gesamtkohorte n= 369	p-Wert
TCS – mesencephale Ebene			
Suffizientes Schallfenster rechts, n (%)	435 (88,4)	333 (90,2)	0,74 ²
Suffizientes Schallfenster links, n (%)	430 (87,4)	331 (89,7)	0,84 ²
Suffizientes Schallfenster beidseits, n (%)	420 (85,4)	323 (87,5)	0,67 ²
SN rechts, cm ² MW [ST]	0,184 [0,039] FW 57	0,177 [0,030] FW 36	<0,001 ¹
SN links, cm ² MW [ST]	0,189 [0,041] FW 62	0,180 [0,030] FW 38	<0,001 ¹

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * p < 0,05; TCS: transkraniale Sonografie; ¹ univariate Varianzanalyse korrigiert für Geschlecht; ² Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Geschlecht

3.1 Prävalenz potentieller Prämarker für PD in der PRIPS-Kohorte

3.1.1 Prävalenz einer hyperechogenen SN in der PRIPS-Kohorte

Bei 323 Probanden waren die SN beidseitig suffizient darstell- und messbar. Zur Ermittlung des cut-off-Wertes einer hyperechogenen SN ergab die Bestimmung der 90 %-Perzentile in der PRIPS-Kohorte für die rechte SN einen Wert von 0,21 cm² und für die linke SN einen Wert von 0,22 cm². Das arithmetische Mittel der Werte beider Seite ergibt somit einen Wert von 0,215 cm², so dass SN-Werte $\geq 0,22$ cm² als hyperechogen definiert wurden (Tab. 3.4).

Tab. 6: Bestimmung der 90%-Perzentilen der SN-Echogenität in der populationsbasierten PRIPS-Kohorte

	PRIPS-Kohorte n= 323 FW= 46
	90%-Perzentilen der SN-Echogenität
SN rechts, cm ²	0,21
SN links, cm ²	0,22
SN+ Grenzwert, cm ²	0,215

n: Probandenanzahl; SN: Substantia nigra

Eine Receiver Operating Characteristics-Analyse (ROC) zur Grenzwertoptimierung ergab zum 90%-Perzentil übereinstimmend einen Grenzwert von $\geq 0,22$ cm² für hyperechogene Werte in der PRIPS-Kohorte mit einer Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) von 0,899 sowie einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 89 % (Abb. 6).

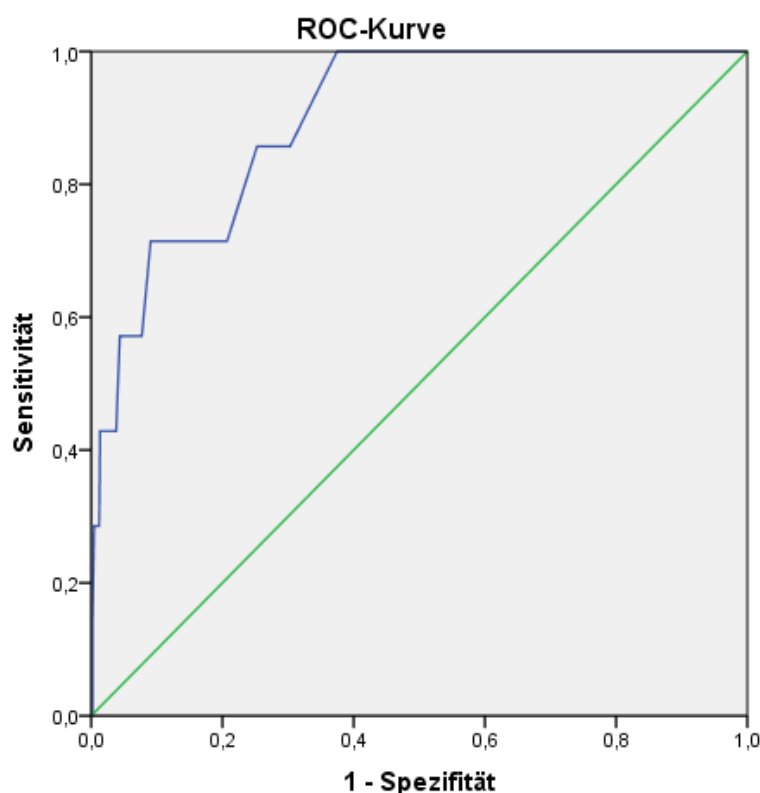


Abb. 6: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) der PRIPS-Kohorte. Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) von 0,899, Sensitivität von 71 % und Spezifität von 89 % für einen Grenzwert von $\geq 0,22$ cm² für hyperechogene Werte in der PRIPS-Kohorte.

Sowohl in der PRIPS-Gruppe ohne Prämarker wie auch in der Gruppe mit

Prämarkern war bei mehr als 86 % ein beidseitiges Schallfenster erhältlich. Tendenziell waren die durchschnittlichen SN-Flächen in der PRIPS-Gruppe mit Prämarkern größer und die Häufigkeit hyperechogener SN-Werte höher als in der PRIPS-Gruppe ohne Prämarker. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Wiederum waren die durchschnittlichen SN-Flächen sowie die Häufigkeit hyperechogener SN-Werte auf der linken Seite größer als auf der rechten Seite.

Tab. 7: Prävalenz von Substantia nigra Hyperechogenität in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern.

	PRIPS		p-Wert
	Probanden ohne Prämarker n= 297	Probanden mit Prämarkern n= 72	
	TCS – mesencephale Ebene		
suffizientes Schallfenster rechts, n (%)	269 (90,6)	64 (88,9)	0,67 ²
suffizientes Schallfenster links, n (%)	268 (90,2)	63 (87,5)	0,49 ²
suffizientes Schallfenster bds., n (%)	261 (87,9)	62 (86,1)	0,68 ²
SN rechts, cm ² MW [ST]	0,176 [0,027]	0,182 [0,039]	0,21 ¹
SN links, cm ² MW [ST]	0,180 [0,029]	0,181 [0,033]	0,78 ¹
SN mean, cm ² MW [ST]	0,177 [0,024]	0,182 [0,034]	0,31 ¹
SN max, cm ² MW [ST]	0,187 [0,029]	0,191 [0,039]	0,48 ¹
SN hyperechogen rechts, n (%)	19 (6,4)	7 (9,7)	0,54 ²
SN hyperechogen links, n (%)	29 (9,8)	8 (11,1)	0,72 ²
SN hyperechogen einseitig, n (%)	37 (12,5)	10 (13,9)	0,74 ²
SN hyperechogen beidseitig, n (%)	10 (3,4)	4 (5,6)	0,38 ²

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * p < 0,05; PD: Parkinson's Disease; TCS: transkraniale Sonografie; ¹ T-Test für unabhängige Stichproben; ² Chi²-Test nach Pearson

3.1.2 Prävalenz pathologischer Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis in der PRIPS-Kohorte

Die Mittelwerte der IMD unterschieden sich nicht signifikant zwischen den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern. Der Anteil pathologischer IMD-Werte war hingegen mit 12,5 % mehr als 3 Prozentpunkte in der PRIPS-Gruppe mit Prämarkern höher als in der Gruppe ohne Prämarker, jedoch ohne Signifikanzniveau zu erreichen.

Tab. 8: Prävalenz pathologischer Intima-Media-Maße in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarker für PD

	PRIPS		p-Wert
	Probanden ohne Prämarker n= 297	Probanden mit Prämarkern n= 72	
	IMD der Arteria carotis communis		
IMD, mm MW [ST]	0,770 [0,130]	0,778 [0,148]	0,70 ¹
IMD > 1,0 mm, n (%)	27 (9,1)	9 (12,5)	0,38 ²

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * p < 0,05; PD: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; IMD: Intima-Media-Dicke; ¹ T-Test für unabhängige Stichproben; ² Chi²-Test nach Pearson

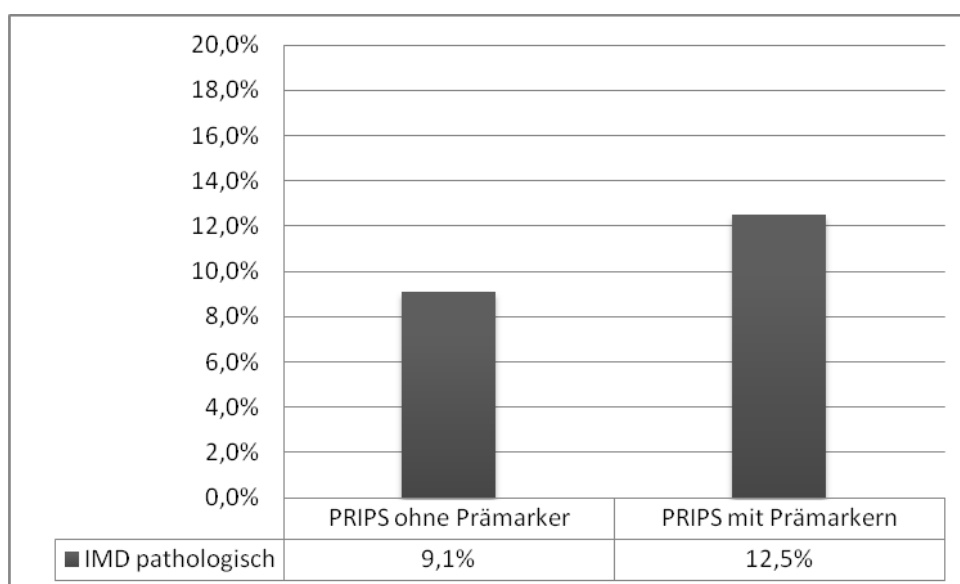


Abb. 7: Pathologische Intima-Media-Dicke (IMD) in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern.

3.1.3 Prävalenz kardiovaskulärer Risikoprofile in der PRIPS-Kohorte

Bezüglich der Prävalenz der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren ergab sich ein signifikanter Unterschied lediglich für das Vorhandensein arteriosklerotischer Vorerkrankungen, die mit einem Anteil von 6,9 % in der PRIPS-Gruppe mit Prämarkern mehr als dreimal häufiger vorlagen ($p = 0,03$). Nikotinabusus (> 15 pack years) war in der Gruppe mit Prämarkern mit 21,1 % im Vergleich zu 14,1 % in der Gruppe ohne Prämarker häufiger ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen ($p = 0,15$).

Tab. 9: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und vaskulärer Belastungsindex in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern.

	PRIPS		p-Wert
	Probanden ohne Prämarker n= 297	Probanden mit Prämarkern n= 72	
	Kardiovaskuläres Risikoprofil		
Arterielle Hypertonie, n (%)	128 (43,1)	27 (37,5)	0,39 ²
Nikotinabusus > 15 pack years, n (%)	41 (14,1) FW 7	15 (21,1) FW 1	0,15 ²
Diabetes mellitus, n (%)	24 (8,1)	6 (8,3)	0,94 ²
Arteriosklerotische Vorerkrankung, n (%)	6 (2,0)	5 (6,9)	0,03 ²
Adipositas BMI > 30 kg/m ² , n (%)	43 (14,8) FW 6	13 (18,3) FW 1	0,46 ²
Vaskulärer Belastungsindex 3 §	FW 13	FW 2	0,05 ²
0 RF	120 (42,3)	31 (44,3)	
1 RF	108 (37,9)	22 (31,4)	
2 RF	44 (15,4)	8 (11,4)	
> 2 RF	12 (4,2)	9 (12,9)	

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * $p < 0,05$; PD: Idiopathisches Parkinson-Syndrom; ¹ T-Test für unabhängige Stichproben; ² Chi²-Test nach Pearson

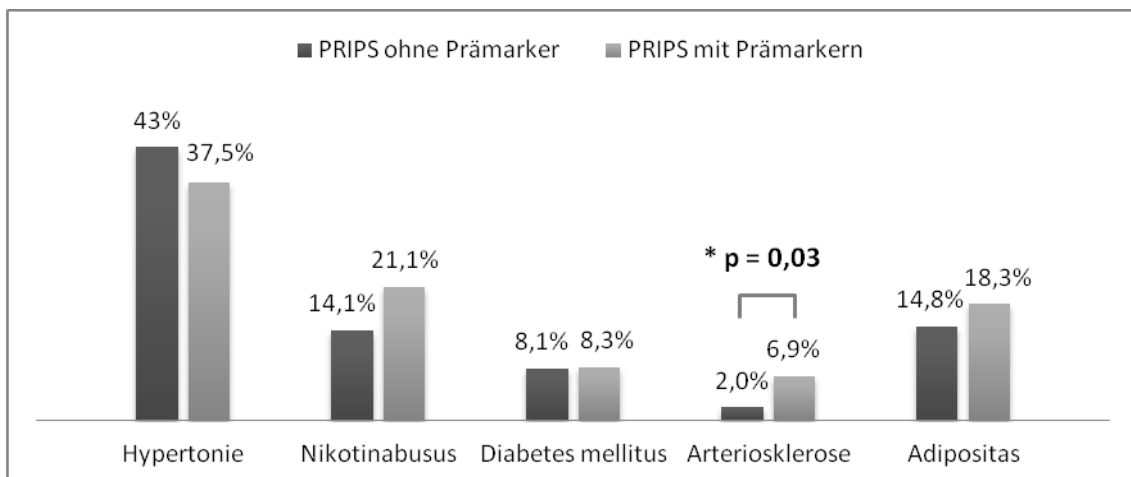


Abb. 8: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern. * $p < 0.05$: signifikant.

Die Ausprägung kardiovaskulärer Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern ($p = 0,05$). Probanden mit 1 oder 2 kardiovaskulären Risikofaktoren waren in der Gruppe ohne Prämarker häufiger. Diese Verteilung kehrte sich für Probanden mit mehr als 2 kardiovaskulären Risikofaktoren um, die mit einem Anteil von 12,9 % etwa dreimal häufiger in der PRIPS-Gruppe mit Prämarkern zu finden waren.

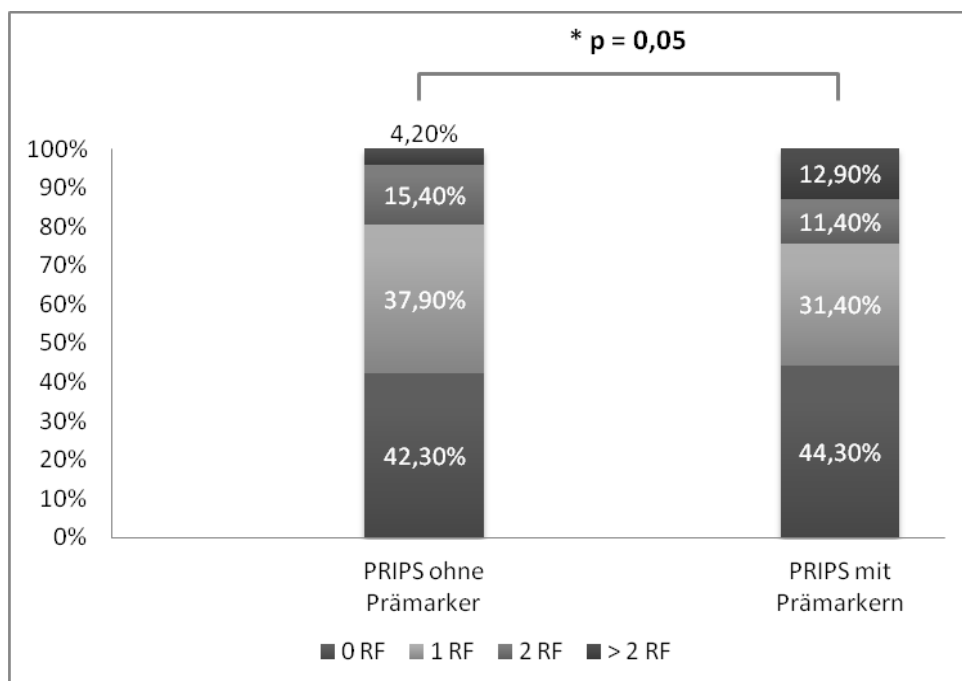


Abb. 9: Kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern. * p = 0,05: signifikant.

3.2 Häufigkeit potentieller Prämarker für PD in der TREND-Kohorte

3.2.1 Häufigkeit einer hyperechogenen SN in der TREND-Kohorte

Beidseitig suffiziente Schallfenster waren bei mehr als 85 % der Probanden vorhanden.

Sowohl die SN-Flächen jeder einzelnen Seite als auch die durchschnittlichen maximalen Flächenwerte waren in der TREND-Gruppe mit Prämarkern hochsignifikant größer als in der PRIPS-Gesamtkohorte ($p < 0,001$). Ebenso war die Häufigkeit hyperechogener SN-Werte in der seitengetrenten Betrachtung als auch in der Häufigkeit einseitiger oder beidseitiger Hyperechogenität in der TREND-Gruppe etwa doppelt so häufig wie in der PRIPS-Gesamtkohorte ($p < 0,001$). Der Seitenvergleich der SN-Werte und der Häufigkeit von hyperechogener SN innerhalb der Gruppen, ergab jeweils höhere Werte bzw. einen größeren Anteil von SN-Hyperechogenität der linken SN.

Abb. 10: Häufigkeit von Substantia nigra Hyperechogenität in der TREND-Gruppe mit Prämarkern im Vergleich zur PRIPS-Gesamtkohorte.

	TREND Probanden mit Prämarkern n= 492	PRIPS Gesamtkohorte n= 369	p-Wert
TCS – mesencephale Ebene			
suffizientes Schallfenster rechts, n (%)	435 (88,4)	333 (90,2)	0,74 ²
suffizientes Schallfenster links, n (%)	430 (87,4)	331 (89,7)	0,84 ²
suffizientes Schallfenster bds., n (%)	420 (85,4)	323 (87,5)	0,67 ²
SN rechts, cm ² MW [ST]	0,184 [0,039]	0,177 [0,030]	<0,001 ¹
SN links, cm ² MW [ST]	0,189 [0,041]	0,180 [0,030]	<0,001 ¹
SN mean, cm ² MW [ST]	0,186 [0,035]	0,178 [0,026]	<0,001 ¹
SN max, cm ² MW [ST]	0,199 [0,042]	0,188 [0,031]	<0,001 ¹
SN hyperechogen rechts, n (%)	73 (14,8)	26 (7,0)	<0,001 ²
SN hyperechogen links, n (%)	87 (17,7)	37 (10,0)	<0,001 ²
SN hyperechogen einseitig, n (%)	117 (23,8)	47 (12,7)	<0,001 ²
SN hyperechogen beidseitig, n (%)	43 (8,7)	14 (3,8)	<0,001 ²

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * p < 0,05; TCS: transkranielle Sonografie; ¹ univariate Varianzanalyse korrigiert für Geschlecht; ² Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Geschlecht

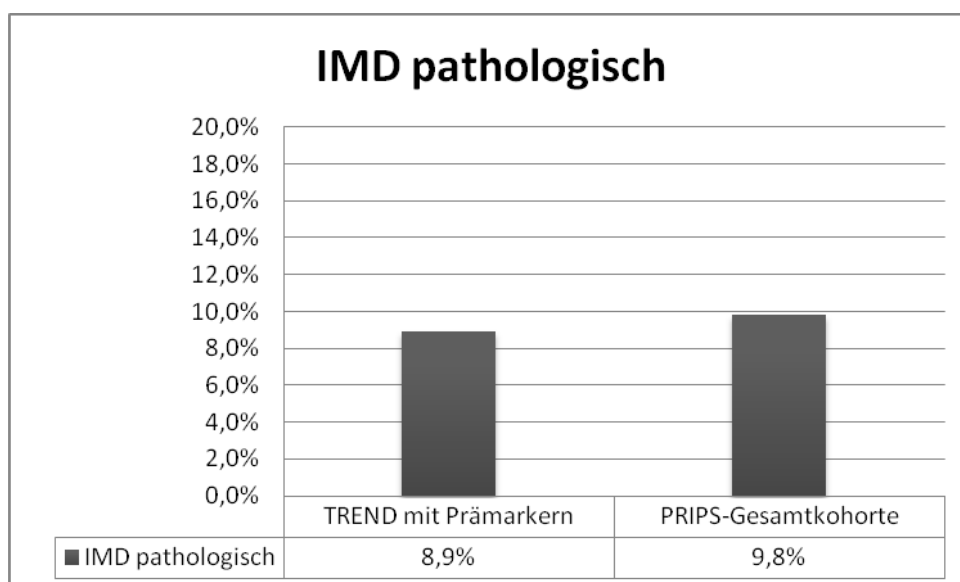
3.2.2 Häufigkeit pathologischer Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis in TREND- Kohorte

In der TREND-Gruppe mit Prämarkern zeigt sich mit einer durchschnittlichen IMD von 0,739 mm ein hochsignifikanter Unterschied zur PRIPS-Gesamtkohorte mit einer IMD von 0,772 mm (p < 0,001). Pathologische IMD-Werte traten mit 8,9 % in der TREND-Gruppe und 9,8 % in der PRIPS-Gesamtkohorte annähernd gleichverteilt auf.

Tab. 10: Häufigkeit pathologischer Intima-Media-Dicke in der TREND-Gruppe im Vergleich zur PRIPS-Kohorte

	TREND Probanden mit Prämarkern n= 492	PRIPS Gesamt- kohorte n= 369	p-Wert
IMD der Arteria carotis communis			
IMD, mm MW [ST]	0,739 [0,167]	0,772 [0,134]	<0,001 ¹
IMD > 1,0 mm, n (%)	44 (8,9)	36 (9,8)	0,91 ²

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * p < 0,05; IMD: Intima-Media-Dicke; ¹ univariate Varianzanalyse korrigiert für Geschlecht; ² Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Geschlecht

**Abb. 11: Pathologische IMD in der TREND-Gruppe mit Prämarkern im Vergleich zur PRIPS-Gesamtkohorte.**

3.2.3 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikoprofile in der TREND-Kohorte

TREND-Gruppe mit Prämarkern und PRIPS-Gesamtkohorte unterschieden sich signifikant in der Häufigkeit arteriosklerotischer Vorerkrankungen (p = 0,04), die in der TREND-Gruppe etwa doppelt so häufig vorlagen. Bezüglich der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren gab es keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 11: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und vaskulärer Belastungsindex in der TREND-Gruppe mit Prämarkern im Vergleich zur PRIPS-Gesamtkohorte.

	TREND Probanden mit Prämarkern n= 492	PRIPS Gesamtkohorte n= 369	p-Wert
Kardiovaskuläres Risikoprofil			
Arterielle Hypertonie, n (%)	204 (41,5)	155 (42,0)	0,89 ²
Nikotinabusus > 15 pack years, n (%)	69 (14,8) FW 25	56 (15,5) FW 8	0,85 ²
Diabetes mellitus, n (%)	32 (6,5)	30 (8,1)	0,54 ²
Arteriosklerotische Vorerkrankung, n (%)	29 (5,9)	11 (3,0)	0,04 ²
Adipositas BMI > 30 kg/m ² , n (%)	72 (14,6)	56 (15,5) FW 7	0,70 ²
Vaskulärer Belastungsindex 3 §	FW 25	FW 15	0,69 ²
0 RF	208 (44,5)	151 (42,7)	
1 RF	169 (36,2)	130 (36,7)	
2 RF	61 (13,1)	52 (14,7)	
> 2 RF	29 (6,2)	21 (5,9)	

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; * p < 0,05; PD: Parkinson's Disease; ¹ univariate Varianzanalyse korrigiert für Geschlecht; ² Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Geschlecht

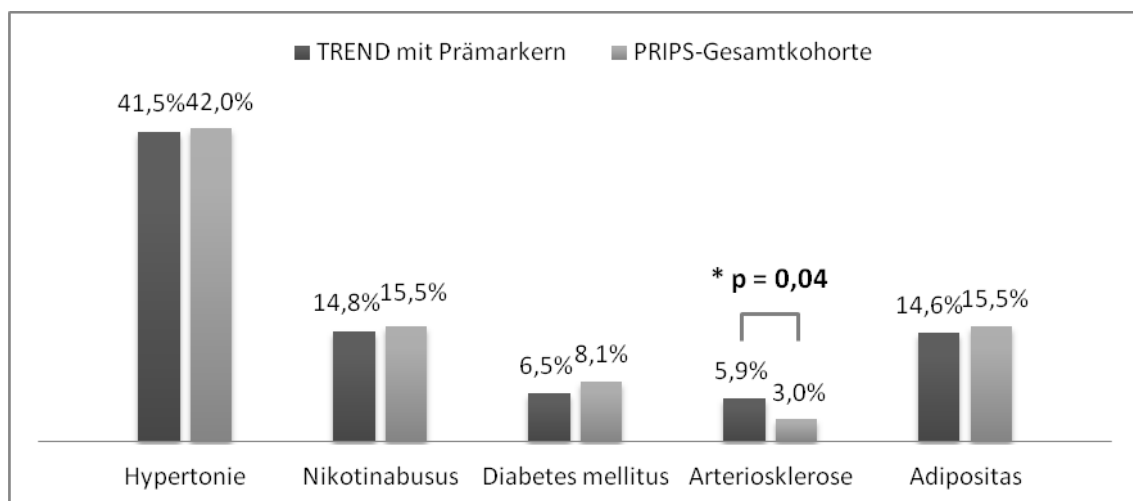


Abb. 12: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der TREND-Gruppe mit Prämarkern und der PRIPS-Gesamtkohorte.

Die Häufigkeit von Risikofaktoren entsprechend dem vaskulären Belastungsindex zeigte ebenso keine signifikanten Unterschiede und war annähernd gleich zwischen den beiden Gruppen.

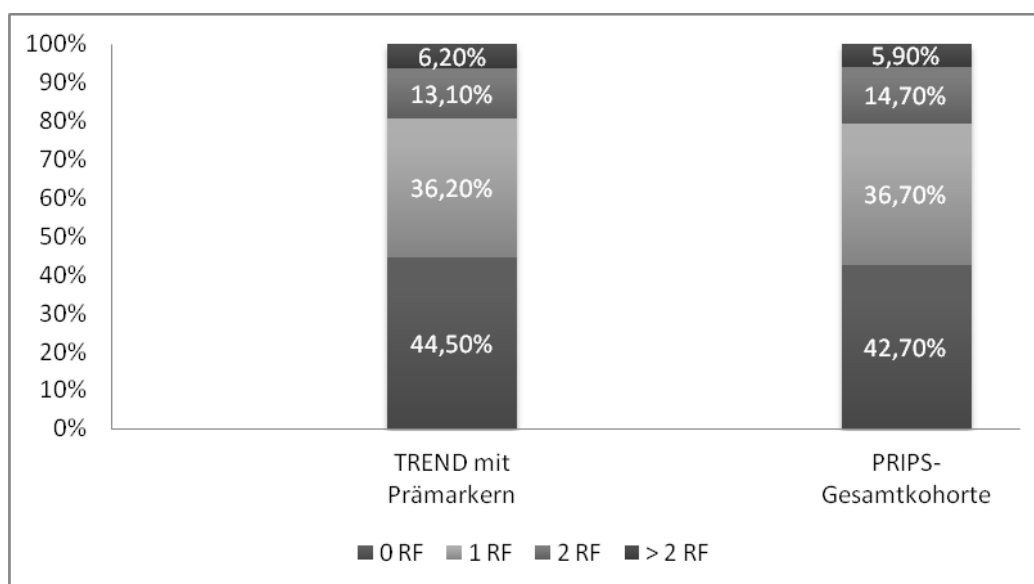


Abb. 13: Kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex in der TREND-Gruppe mit Prämarkern und der PRIPS-Gesamtkohorte.

3.3 Analyse von systematischen Assoziationen der drei Risikokategorien in den Kohorten

3.3.1 Intima-Media-Dicke und das Merkmal SN+

Das Studienkollektiv wurde für die weiteren Auswertungen nach SN-Echogenität (n= 861) in eine Gruppe mit normoechogenen SN-Werten (n= 697) sowie eine PRIPS-Gruppe (n= 47) und eine TREND-Gruppe (n = 117) mit hyperechogenen SN-Werten aufgeteilt.

Die TREND-Probanden mit hyperechogener SN waren dabei mit 66,3 Jahren (\pm 6,8 Jahre) im Vergleich zur Gruppe mit normoechogener SN mit 64,0 Jahren (\pm 6,7 Jahre) signifikant älter ($p = 0,001$). Sowohl in der SN+ TREND- als auch in der SN+ PRIPS-Gruppe war der Anteil männlicher Probanden höher als in der normoechogenen Gruppe ($p < 0,001$).

Tab. 12: Charakterisierung der Gruppeneinteilung nach SN-Echogenität

	SN < 0,22 cm ² n= 697	SN + PRIPS n= 47	SN + TREND n= 117	p-Wert
	Intima-Media-Dicke und SN+			
Alter in Jahren, MW [ST] ¹	64,0 [6,7]	65,8 [6,1]	66,3 [6,8]	0,001 [§]
Geschlecht ♂, n (%) ²	334 (47,9)	38 (80,9)	78 (66,7)	< 0,001 ^{#, §}
Pos. FA PD, n (%) ²	109 (15,7) FW 2	6 (12,8)	18 (15,4)	0,866
Pos. FA Demenz, n (%) ²	226 (32,4)	13 (27,7)	38 (32,5)	0,793
UPDRS III Punkte, MW [ST] ³	1,01 [2,06]	1,13 [1,71]	1,25 [2,40]	0,917
MMSE Punkte, MW [ST] ³	28,39 [1,34]	28,57 [1,14]	28,39 [1,49]	0,253
IMD, mm MW [ST] ³	0,747 [0,155]	0,783 [0,131]	0,778 [0,160]	0,666
IMD > 1,0 mm ⁴	59 (8,5)	4 (8,5)	17 (14,5)	0,110

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; SN+: Substantia nigra Hyperechogenität; IMD: Intima-Media-Dicke; FW: fehlende Werte; ¹ ANOVA mit Post-hoc-Test und Bonferroni-Korrektur; ² Chi²-Test; ³ ANCOVA mit den Kovariaten Alter und Geschlecht; ⁴ Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Alter und Geschlecht.

p < 0,017 Gruppe „SN < 0,22 cm² vs. Gruppe „SN+ PRIPS“;

§ p < 0,017 Gruppe „SN < 0,22 cm² vs. Gruppe „SN+ TREND“;

\$ p < 0,017 Gruppe „SN+ PRIPS“ vs. Gruppe „SN+ TREND“.

Die mittlere IMD war alters- und geschlechtskorrigiert in der normoechogenen Gruppe mit 0,747 mm ± 0,155 mm sowohl in der hyperechogenen PRIPS-Kohorte (0,783 mm ± 0,131 mm) als auch in der hyperechogenen TREND-Kohorte (0,778 mm ± 0,160 mm) kleiner, jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede. Pathologische IMD-Werte waren mit 14,5 % in der hyperechogenen TREND-Gruppe am häufigsten. Nach Korrektur für Alter und Geschlecht ergab sich lediglich ein Trend (p = 0,110) aber kein signifikanter Unterschied.

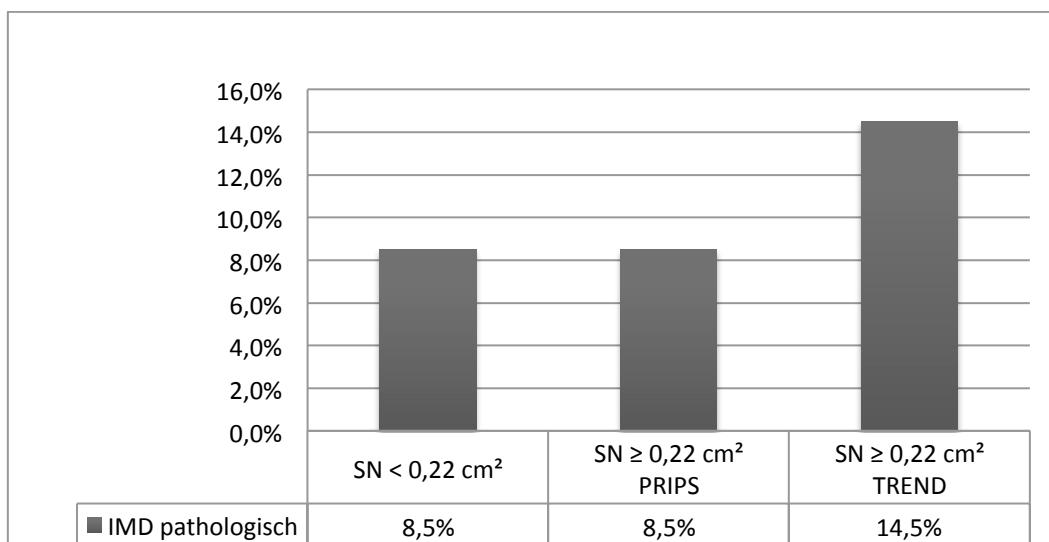


Abb. 14: Prävalenz pathologischer Intima-Media-Werte (IMD) in den SN-Gruppen. SN = Substantia nigra.

3.3.2 Kardiovaskuläre Risikoprofile und das Merkmal SN+

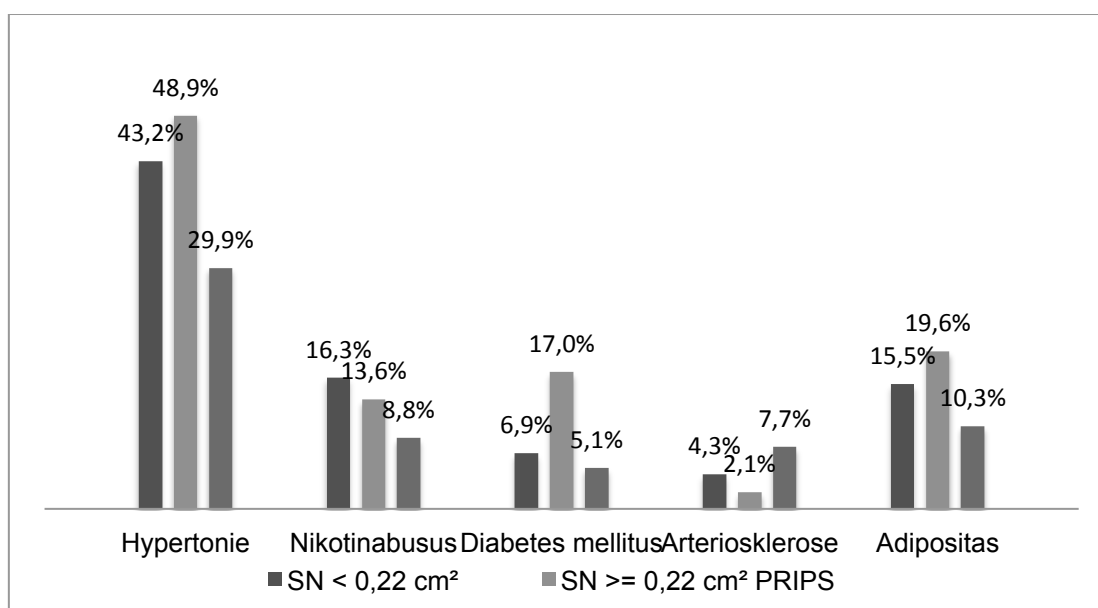
Eine arterielle Hypertonie war in der SN+ TREND-Gruppe mit 29,9 % seltener als in den beiden anderen Gruppen. Ebenso zeigte sich ein Trend hinzu einer geringeren Häufigkeit einer Anamnese für Nikotinabusus von mehr als 15 pack years in der SN+ TREND-Gruppe mit 8,8 %.

Diabetes war in der SN+ PRIPS-Gruppe häufiger als in den beiden anderen Gruppen, wobei der niedrigste Anteil mit 5,1 % wiederum in der SN+ TREND-Gruppe vorlag. Auch der Anteil von Adipositas war in der SN+ TREND-Gruppe am geringsten. Eine Vorgeschichte für arteriosklerotische Vorerkrankungen stellte den einzigen kardiovaskulären Risikofaktor dar, der im Vergleich zu den anderen Gruppen in der SN+ TREND-Gruppe prozentual am häufigsten vorlag. Diese Unterschiede erreichten in den Einzelgruppenvergleichen jedoch Bonferroni-korrigiert nicht das Signifikanzniveau von $p < 0,017$.

Tab. 13: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und vaskulärer Belastungsindex (VBI) in den SN-Gruppen

	SN < 0,22 cm ² n= 697	SN + PRIPS n= 47	SN + TREND n= 117	p-Wert
Kardiovaskuläre Risikofaktoren und SN+				
Arterielle Hypertonie, n (%)	301 (43,2)	23 (48,9)	35 (29,9)	0,003
Nikotinabusus > 15 pack years, n (%)	109 (16,3) FW 27	6 (13,6) FW 3	10 (8,8) FW 3	0,059
Diabetes mellitus, n (%)	48 (6,9)	8 (17,0)	6 (5,1)	0,027
Arteriosklerotische Vorerkrankung, n (%)	30 (4,3)	1 (2,1)	9 (7,7)	0,289
Adipositas BMI > 30 kg/m ² , n (%)	107 (15,5) FW 6	9 (19,6) FW 1	12 (10,3)	0,261
VBI 3	FW 33	FW 4	FW 3	
0 RF	277 (41,7)	17 (39,5)	65 (57,0)	0,007 §, §
1 RF	252 (38,0)	15 (34,9)	32 (28,1)	
2 RF	95 (14,3)	6 (14,0)	12 (10,5)	
> 2 RF	40 (6,1)	5 (11,7)	5 (4,4)	

n: Probandenanzahl; %: prozentualer Anteil; MW: Mittelwert; [ST]: Standardabweichung; ♂: männliche Probanden; SN+: Substantia nigra Hyperechogenität; IMD: Intima-Media-Dicke; FW: fehlende Werte; ¹ ANCOVA mit den Kovariaten Alter und Geschlecht, post-hoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur; ² Einzelgruppenvergleiche mit Mantel-Haenszel-Test korrigiert für Alter und Geschlecht und Bonferroni-Korrektur. # p < 0,017 Gruppe „SN < 0,22 cm² vs. Gruppe „SN+ PRIPS“; § p < 0,017 Gruppe „SN < 0,22 cm² vs. Gruppe „SN+ TREND“; § p < 0,017 Gruppe „SN+ PRIPS“ vs. Gruppe „SN+ TREND“.

**Abb. 15: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der normoechogenen Gruppe und der hyperechogenen PRIPS-Gruppe im Vergleich zur hyperechogenen TREND-Gruppe.**

Insgesamt wiesen weniger Probanden in der SN+ TREND-Gruppe ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil mit 2 oder mehr kardiovaskulären Risikofaktoren sowohl im Vergleich zur SN+ PRIPS-Gruppe ($p = 0,017$) als auch zur normoechogenen Gruppe ($p = 0,004$) auf. Dementsprechend lag in der SN+ TREND-Gruppe der Anteil von Probanden mit keinem kardiovaskulären Risikofaktor mit 57 % am höchsten. Die Verteilung der Risikofaktoren in der normoechogenen und der SN+ PRIPS-Gruppe waren hingegen annähernd gleich.

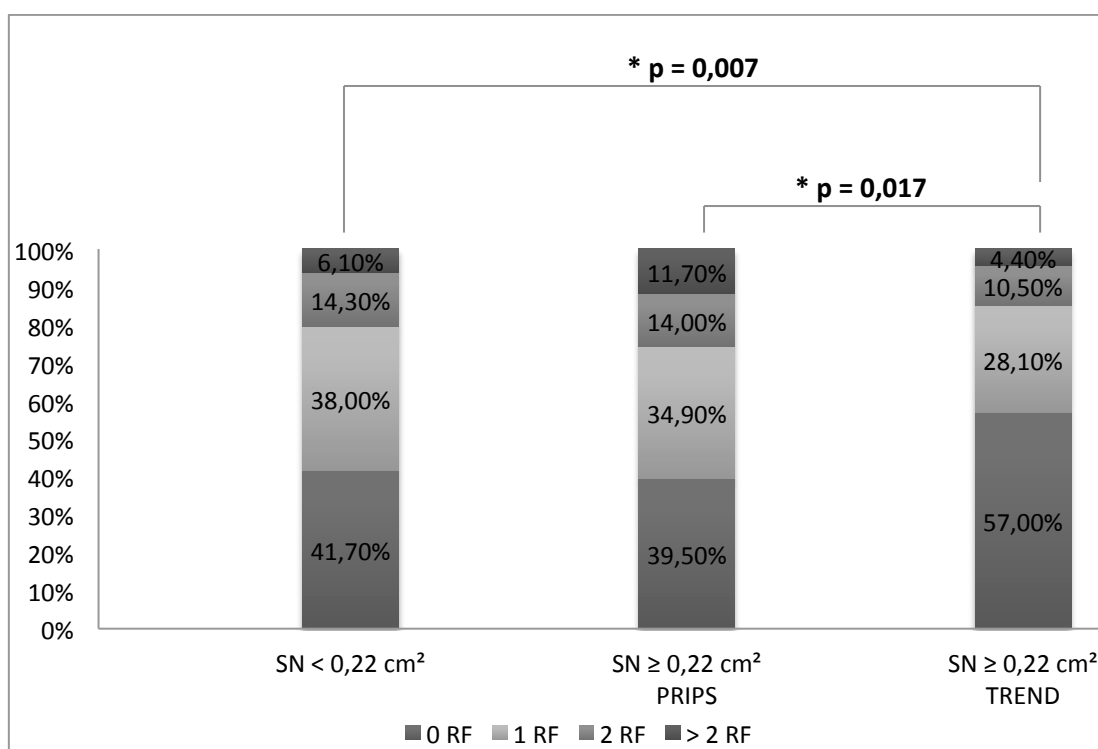


Abb. 16: Kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex in der normoechogenen Gruppe und der hyperechogenen PRIPS-Gruppe im Vergleich zur hyperechogenen TREND-Gruppe.

4 Diskussion

Die Früherkennung der präklinischen Phase neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom, ist von zentraler Bedeutung für den zukünftigen Einsatz neuroprotektiver Therapien. In einer Vielzahl von Studien konnten in der Vergangenheit Prä- und Prodromalmarker für diese präklinische Phase identifiziert und charakterisiert werden. Die Hyperechogenität der Substantia nigra ist in Studien vielfach untersucht worden und gilt als Vulnerabilitätsmarker für PD. Das Vorliegen einer hyperechogenen SN ist demnach mit einem bis zu 17-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung von PD assoziiert.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen spielen hingegen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese und Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz. Ob spezifische Ausprägungen kardiovaskulärer Risikoprofile auch in Risikokohorten für PD vorliegen und folglich zur Charakterisierung der präklinischen Phase von PD beitragen könnten, wurde bisher noch kaum betrachtet.

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Bestimmung der Prävalenz der Hyperechogenität der Substantia nigra in einer Risikokohorte für neurodegenerative Erkrankungen sowie der Assoziation des Vulnerabilitätsmarkers einer hyperechogenen SN mit kardiovaskulären Risikoprofilen. Die Kohorte rekrutierte sich aus dem ersten Follow-up der TREND-Studie und beinhaltete neurodegenerativ gesunde Probanden mit und ohne Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen.

Eine hyperechogene SN fand sich häufiger in der Risikogruppe mit Prämarkern für Neurodegeneration (Hyposmie, Depression, RBD) als in der populationsbasierten Gruppe. Kardiovaskuläre Risikoprofile waren in der Risikogruppe weniger ausgeprägt, die Intima-Media-Dicke der ACC als Marker subklinischer Arteriosklerose in dieser Gruppe geringer als in der populationsbasierten Gruppe. Die Betrachtung der kardiovaskulären Risikoprofile nach Einteilung in Gruppen mit normoechogener und hyperechogener SN ergab ebenso ein geringer ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil in der hyperechogenen Gruppe mit

neurodegenerativen Prämarkern, jedoch eine erhöhte Häufigkeit arteriosklerotischer Vorerkrankungen sowie eine erhöhte durchschnittliche Intima-Media-Dicke im Vergleich zur normoechogenen Gruppe und zur populationsbasierten PRIPS-Gruppe mit hyperechogener SN.

4.1 Prävalenz der SN-Hyperechogenität

In einer Vielzahl von Studien wurden seit der Erstbeschreibung Grenzwerte für SN-Hyperechogenität unter Verwendung unterschiedlicher Ultraschallsysteme bestimmt. Die in der Literatur angegebenen Grenzwerte bewegen sich mit unterschiedlichen Gerätetypen und Methoden der Grenzwertbestimmung zwischen $0,19 \text{ cm}^2$ und $0,25 \text{ cm}^2$. Eines der am häufigsten genutzten Ultraschallsysteme ist das Ultraschallsystem Siemens Sonoline ELEGRA (Siemens, Erlangen, Deutschland), für das Grenzwerte im Bereich $0,19 \text{ cm}^2$ bis $0,20 \text{ cm}^2$ beschrieben wurden [19, 169, 233-239].

Für das, auch in der vorliegenden Studie verwendete, Ultraschallsystem Siemens ACUSON Antares (Siemens, Erlangen, Deutschland) liegen bisher nur wenige Daten vor. In einer für diesen Gerätetyp vorliegenden Studie wird der Grenzwert mit $0,24 \text{ cm}^2$ angegeben [171]. Die in der Literatur beschriebenen Methoden der Grenzwertbestimmung reichen von einer subjektiven, semiquantitativ-visuellen Beurteilung der SN-Echogenität über die am häufigsten angewandte Methode zur Grenzwertbestimmung, definiert als Mittelwert + 1 Standardabweichung. In zwei Studien wurde zur Erhöhung der Spezifität der Grenzwert als Mittelwert + 2 Standardabweichungen definiert. Van de Loo et al. führten eine ROC-Analyse (Receiver operating characteristics) zur Grenzwertoptimierung durch und ermittelten einen optimalen Grenzwert von $0,24 \text{ cm}^2$ mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 81 % (ROC-AUC = 0,821) [158].

Eine aktuelle Studie mit diesem Gerätetyp differenziert darüber hinaus SN-Werte in Kategorien moderater Hyperechogenität ($0,2 - 0,24$ bzw. $0,25 \text{ cm}^2$) und ausgeprägter Hyperechogenität ($\geq 0,24$ bzw. $0,25 \text{ cm}^2$) [237] im Gegensatz zur Verwendung absoluter cut-off-Werte in der Mehrzahl der einschlägigen

Studien.

In der vorliegenden Studie wurde der Grenzwert für eine hyperechogene SN in einer populationsbasierten Kohorte als arithmetisches Mittel der 90 %-Perzentile der SN beider Seiten definiert. Der ermittelte Grenzwert für hyperechogene Werte von $\geq 0,22 \text{ cm}^2$ ist in Übereinstimmung mit einer ROC-Analyse zur Grenzwertoptimierung (ROC-AUC 0,899, Sensitivität 71 %, Spezifität 89 %). Dieser Wert liegt zwar über den für das Ultraschallsystem Sonoline Elegra beschriebenen Grenzwerten, ist jedoch vereinbar mit Daten höherer Grenzwerte für das Ultraschallsystem ACUSON Antares [158, 171, 237].

Die technische Weiterentwicklung moderner Ultraschallsysteme und die daraus resultierende verbesserte Auflösungsfähigkeit der Geräte ermöglicht eine genauere Darstellung und planimetrische Messung der Substantia nigra. Hieraus resultiert die Notwendigkeit für jedes Ultraschallsystem gerätespezifische und laborspezifische Grenzwerte in Kontrollkohorten zu generieren. Das Fehlen einheitlicher Grenzwerte erschwert folglich die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien.

Die Prävalenz hyperechogener SN-Werte mit dem Ultraschallsystem ACUSON Antares war in der vorliegenden Studie in der populationsbasierten PRIPS-Gruppe mit 12,7 % etwas geringer als in einer Vorstudie mit dem Ultraschallsystem Sonoline Elegra mit einer Prävalenz von 16,0 % [162]. In der TREND-Gruppe mit Prämarkern war die Häufigkeit sowohl einer einseitigen SN+ mit 23,8 % als auch beidseitiger Hyperechogenität mit 8,7 % hingegen annähernd doppelt so hoch wie in der PRIPS-Gruppe (12,7 % einseitig bzw. 3,8 % beidseitig; $p < 0,001$).

Bei Annahme einer besseren Auflösungsfähigkeit dieses neueren Gerätetyps, könnte dies auf eine exaktere Darstellung und planimetrischen Messbarkeit der SN zurückzuführen zu sein, die sich in tendenziell höheren SN-Werten widerspiegelt. Die diskret geringere Prävalenz in der PRIPS-Gruppe im Vergleich zur Vorstudie mit dem Ultraschallsystem Sonoline ELEGRA könnte somit durch den höheren Grenzwert mit dem ACUSON Antares erklärt werden.

Es zeigte sich weiterhin, dass in allen Gruppen die planimetrische Messung der SN der linken Seite jeweils tendenziell größere Werte ergab.

Eine Erklärung hierfür könnte die Händigkeit der Probanden sein. In der Bevölkerung ist bei mehr als 85 % die rechte Hand dominant [240]. Studien haben ergeben, dass die Händigkeit von PD-Patienten eng mit der Asymmetrie verknüpft ist, in dem Sinne, dass die Symptome häufiger auf der Seite der dominanten Hand auftreten [241]. Man könnte annehmen, dass durch Beanspruchung der epidemiologisch häufiger dominanten rechten Hand auch eine stärkere Beanspruchung des korrespondierenden, kontralateralen linkshemisphärisch motorischen Systems resultiert. Hieraus resultierende, verstärkte Einflüsse von oxidativem Stress oder Exzitotoxizität könnten Ursachen einer erhöhten Vulnerabilität des linksseitigen nigrostriatalen Systems und seiner Projektionen zum Motorkortex sein [241]. Der Zusammenhang der Degeneration des nigrostriatalen Systems bei PD und einer hyperechogenen SN konnte von verschiedenen Gruppen durch Assoziation der TCS-Befunde mit ¹⁸F-Dopa-PET- und MRT-Untersuchungen gezeigt werden [20, 150]. Eine Studie zur Assoziation einer hyperechogenen SN mit klinischen Symptomen ergab diese Hypothese unterstützende Resultate in dem Sinne, dass die Körperseite kontralateral zur Seite mit der größeren SN-Echogenität bei PD stärker ausgeprägte motorische Symptome zeigte [15]. In einer großen populationsbasierten Studie war die Echogenität der linksseitigen SN bei PD-Betroffenen ebenso größer als auf der rechten Seite [155]. Auch in einer Kohorte höheren Lebensalters zeigte sich dieser Trend [242].

Eine andere Hypothese für die beobachtete Seitendifferenz der SN könnte hingegen die Händigkeit und die damit verbundene Untersuchungstechnik des Untersuchers sein. Die Messung der linken SN erfolgt vom rechten temporalen Schallfenster aus. Bei Annahme eines rechtshändigen Untersuchers könnte dies eine möglicherweise bessere Bild- und Auflösungsqualität für die Messung der linksseitigen SN und folglich einen diskreten, qualitativen Unterschied auf die Messergebnisse erklären.

4.1.1 Prävalenz von SN-Hyperechogenität in Risikokohorten mit neurodegenerativen Prämarkern

Die präklinische Phase neurodegenerativer Erkrankungen ist nach heutigem Wissensstand gekennzeichnet durch das Auftreten unterschiedlicher motorischer und/oder nicht-motorischer Frühsymptome. Die Kombination des Vulnerabilitätsfaktor SN-Hyperechogenität mit verschiedenen Prämarkern für Neurodegeneration gilt als vielversprechend und von großer Bedeutung für die Frühdiagnose von neurodegenerativen Erkrankungen, im Speziellen PD.

Die drei am besten untersuchten neurodegenerativen Prämarkern sind Depressionen, olfaktorische Dysfunktion bzw. Hyposmie sowie RBD. Jeder einzelne dieser Prämarker ist mit dem Vulnerabilitätsfaktor SN+ assoziiert. Eine aktuelle Untersuchung des Studienkollektiv der vorliegenden Studie konnte zudem die Assoziation von Hyposmie mit RBD belegen [243]. Prämotorische Marker für PD, insbesondere Hyposmie, waren in einer Studie häufiger bei Probanden mit einer hyperechogenen SN [162].

Für Menschen mit einer Anamnese für depressive Episoden konnte gezeigt werden, dass regelmäßig eine SN+ sowie eine reduzierte Echogenität der Raphekerne in der TCS zu finden ist [236, 244].

Eine olfaktorische Dysfunktion im Sinne einer Hyposmie tritt bei etwa 90 % an PD Erkrankter auf [189-191]. Retrospektiv liegt eine Hyposmie bereits in präklinischen Stadien von PD oder AD vor [192-195]. Olfaktorische Dysfunktion ist regelmäßig auch bei Betroffenen mit RBD zu finden [245].

Eine hyperechogene SN zeigte sich in einer kleinen Studie bei 41,2 % von RBD Betroffener und bei 52,6 % PD-Patienten. Eine SN+ und eine Hyposmie bzw. funktionelle Anosmie lagen in dieser Studie kombiniert bei 11,8 % bzw. 26,5 % der Probanden in der RBD-Gruppe und bei 57,8 % bzw. 11,8 % in der PD-Gruppe vor. Die Autoren schlussfolgerten hieraus, dass das Vorliegen von SN-Hyperechogenität und Hyposmie bzw. funktioneller Anosmie bei Individuen mit RBD möglicherweise die Transitionsphase zur klinischen Manifestation neurodegenerativer Erkrankungen repräsentiert [167].

In der vorliegenden Studie waren der Literatur entsprechend die Prämarker Depression, Hyposmie und RBD jeweils einzeln hochsignifikant häufiger in der TREND-Gruppe mit Prämarkern als in der PRIPS-Gesamtkohorte, ebenso war die Kombination aus Hyposmie und RBD sowie aus Depression und Hyposmie in der erst genannten Gruppe signifikant häufiger. Eine SN+ fand sich weiterhin hochsignifikant häufiger in der TREND-Gruppe mit Prämarkern als in der PRIPS-Gesamtkohorte. Zwischen den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern gab es hingegen keinen Unterschied in der Prävalenz einer SN+. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die genannten Prämarker nicht ausschließlich Prämarker für neurodegenerative Erkrankungen darstellen, sondern selbstverständlich auch als eigenständige Erkrankungen vorkommen. Die höhere Prävalenz des Vulnerabilitätsfaktors SN+ in einer Risikokohorte von neurodegenerativ gesunden Probanden mit Prämarkern für Neurodegeneration, verdeutlicht den Stellenwert der Kombination geeigneter Prä- und Prodromalmarker für die Früherkennung [12-14].

Umfangreiche Studien und die Etablierung von Risikokohorten mit den genannten und weiteren Prä- und Prodromalmarkern sowie dem Vulnerabilitätsfaktor SN+ sind von zentraler Bedeutung, um aufklären zu können welche Kombinationen oder Ausprägungen dieser Marker am besten für die Frühdiagnostik prämotorischer Phasen neurodegenerativer Erkrankungen geeignet sind.

4.2 Prävalenz kardiovaskulärer Risikoprofile in Risikokohorten für neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen, im Speziellen PD und AD sowie kardiovaskuläre Erkrankungen weisen eine altersabhängig ansteigende Prävalenz auf. Es ist somit wahrscheinlich, dass sowohl neurodegenerative als auch kardiovaskuläre Pathologien häufig komorbide vorliegen.

Die Beteiligung vaskulärer Pathomechanismen an der Ätiopathogenese der AD und als am Krankheitsprogress mitwirkender Faktor konnte kürzlich identifiziert werden. Nur wenige Studien haben sich bisher ausführlich mit der Prävalenz

kardiovaskulärer Risikoprofile bei PD befasst. Die Prävalenz und Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren in Risikokohorten mit Prämarkern für PD wurde bisher noch nicht untersucht [246].

Es liegen lediglich wenige klinische, neuroradiologische und pathologische Studien zur Prävalenz cerebrovaskulärer Pathologien bei PD mit inkonsistenten und zum Teil gegensätzlichen Resultaten vor. Abhängig von der Methodik und dem definierten Outcome deuten einige Studien auf einen protektiven Effekt von PD im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren hin, einige Studien ergaben neutrale Ergebnisse, andere hingegen zeigten ein höheres Risiko für CVD.

Einige klinische Studien ergaben tendenziell eine geringere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonus, KHK, Diabetes und Nikotinabusus) bei PD-Patienten als bei Kontrollen. Eine relativ große klinisch-pathologische Studie konnte zudem zeigen, dass zerebrale Kleingefäßpathologien, gekennzeichnet durch verbreiterte perivaskuläre Räume im Globus pallidus internus und ausgeprägtere Blässe im frontalen Marklager, bei Autopsie-bestätigten PD-Betroffenen signifikant seltener sind [208]. In zwei weiteren klinischen Studien wurde darüber hinaus eine geringere Prävalenz bzw. kumulative Inzidenz cerebraler Ischämien beschrieben [205, 206]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie spiegeln den Trend dieser Studien in soweit wieder, dass sowohl in der TREND-Gruppe mit Prämarkern für neurodegenerative Erkrankungen als auch in der TREND-Gruppe mit hyperechogener SN kardiovaskuläre Risikofaktoren seltener und kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex geringer ausgeprägt waren. Im Gegensatz dazu waren arteriosklerotische Vorerkrankungen bei Probanden dieser Gruppen jeweils häufiger ($p = 0,03$ für TREND-Gruppe mit Prämarkern) als in den übrigen Gruppen. Probanden mit einer Anamnese für Schlaganfälle waren dabei bereits ausgeschlossen. Ein Grund für die niedrigere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der TREND-Risikokohorte könnte die Rekrutierung eines tendenziell gesünderen Kollektivs sein, die sich aufgrund von Vorbildung, neurodegenerativ Erkrankter

Personen im Familien- und Bekanntenkreis oder einer hohen Motivation für Gesundheitsvorsorge für die TREND-Studie gemeldet haben. Dem Argument einer hochmotivierten Gesundheitsvorsorge entspricht zwar möglicherweise auch eine hohe Rate an diagnostizierten arteriosklerotischen Vorerkrankungen. Jedoch wäre dann auch eine größere Häufigkeit der einzelnen prädisponierenden arteriosklerotischen Risikofaktoren zu erwarten.

Gründe für die niedrigere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei PD und auch in Risikokohorten könnten zum einen ein gesünderer Lebensstil und zum anderen protektive Mechanismen auf Grundlage der Pathophysiologie von PD sein. Orthostatische Hypotension ist als häufiges Symptom bei PD beschrieben und wird auf eine Denervierung und Dysfunktion des autonomen Nervensystems zurückgeführt. Dieser Mechanismus prädisponiert für niedrigere Blutdruckwerte in aufrechter Körperposition und könnte potentiell die Wahrscheinlichkeit einer arteriellen Hypertonie senken. Dem entgegen steht jedoch die Beobachtung, dass PD-Betroffenen im Liegen als Gegenregulation häufig hypertone Blutdruckwerte aufweisen („supine hypertension“). [246] Schließlich ist seit längerem bekannt, dass der Anteil von Rauchern unter PD-Betroffenen signifikant geringer ist als bei Gesunden [246].

Die Auswertungen der vorliegenden Studie unterstützen und bestätigen die niedrigere Prävalenz von Hypertonie, Diabetes und Nikotinabusus in einer PD-Risikokohorte. Die klinische Ausprägung und/oder Manifestation von kardiovaskulären Faktoren könnte hypothetisch durch Mechanismen wie eine autonome Dysfunktion bei PD kompensiert oder maskiert werden.

Der Vielzahl protektiver Mechanismen muss schließlich entgegengestellt werden, dass PD-Betroffene häufiger einem Lebensstil mit sitzenden Tätigkeiten und in geringerem Ausmaß körperlicher Aktivität nachgehen.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein komplexes und multifaktorielles Zusammenspiel von protektiven Mechanismen und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei PD.

Ergebnisse neuroradiologisch und neuropathologisch basierter Studien stehen

im Gegensatz zur niedrigeren klinischen Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei PD. In einer pathologischen Studie von Mastaglia et al. [247] an 100 Hirnpräparaten PD-Erkrankter und 100 Kontrollen zeigte sich eine höhere Prävalenz cerebraler Infarkte in der PD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch ohne signifikanten Unterschied. Jellinger et al. fanden in einer größeren Kohorte mit 617 PD-Patienten mit und ohne Demenz sowie 535 alters- und geschlechts-gematchten Gruppe (ohne Demenz, unerwartet verstorben) ebenso keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz zerebrovaskulärer Läsionen. Jedoch war auch hier die Häufigkeit von zerebrovaskulären Veränderungen in der PD-Gruppe mit 44 % im Vergleich zu 32,8 % zumindest tendenziell höher [248].

Zwei Studien, die zerebrovaskuläre Erkrankungen als Todesursache betrachtet haben, kamen schließlich zu dem Ergebnis, dass PD-Patienten ein höheres Risiko haben an zerebrovaskulären Pathologien zu versterben [207, 249].

Piccini et al. verglichen die Prävalenz und Ausprägung von Marklagerläsionen (white matter lesions = WMLs) in der MRT-Bildgebung [250] bei 102 PD-Patienten und 68 gesunden Kontrollen. Es zeigte sich dabei, dass PD-Patienten mit 37,2 % (vs. 20,6 %) signifikant häufiger periventrikuläre WMLs und diese ein größeres Ausmaß aufweisen als bei Kontrollen. In dem Studiendesign waren Probanden mit kognitiver Einschränkung, Hypertonie und anderen vaskulären Risikofaktoren ausgeschlossen, so dass der Unterschied möglicherweise noch größer sein könnte.

Stärker ausgeprägte WMLs bei PD-Betroffenen, vor allem in frontalen und parietalen Regionen konnten zudem in einer Diffusion-tensor-MRT-Studie im Vergleich zu einer gesunden altersentsprechenden Kontrollgruppe nachgewiesen werden [251].

Da mikroangiopathische Veränderungen und lakunäre Infarkte als Korrelat der WMLs häufig größtenteils asymptomatisch bleiben, ist zu vermuten, dass die erhöhte Mortalität am ehesten auf Pathologien großer und mittelgroßer Gefäße zurückzuführen ist. Kürzlich publizierte Ergebnisse einer großen populationsbasierten Studie, die ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte bei Parkinsonpatienten berichtet, sind im Einklang mit dieser Hypothese [252].

Im Widerspruch hierzu steht eine Untersuchung von Lee et al. an 43 PD-Patienten und 86 Kontrollen mit Messung der Intima-Media-Dicke der ACC. Die PD-Patienten hatten demnach eine signifikant geringere IMD ($0,796 \pm 0,179$ mm) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($0,913 \pm 0,237$ mm, $p < 0,05$) [210].

Asymptomatische vaskuläre Veränderungen, wie WMLs und Hypointensitäten als Resultat lakunärer Infarkte, könnten hingegen trotzdem eine wichtige Rolle für den individuellen klinischen Phänotyp der Parkinson-Erkrankung spielen. In einer Studie an 57 Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation des klinischen und kognitiven Status bei PD mit der IMD [220]. Die Korrelation mit einer erhöhten IMD suggeriert wiederum die Präsenz von Pathologien der größeren Gefäße in Übereinstimmung mit den Daten der vorliegenden Studie. Eine weitere Studie untersuchte die Assoziation des klinischen PD-Phänotyps und einer Leukoaraiose als Ausdruck arteriosklerotisch-mikroangiopathischer Veränderungen des Marklagers und fand signifikante Zusammenhänge sowohl mit dem UPDRS-Score als auch dem Schweregrad nach Hoehn und Yahr. Die Leukoaraiose war darüber hinaus unabhängig mit dem motorischen PD-Phänotyp assoziiert [253]. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass asymptomatische vaskuläre Veränderungen die klinische Präsentation von PD und den Beginn kognitiver Defizite, depressiver Symptome, Gang- und Gleichgewichtsstörungen sowie autonomer Funktionen (z. B. Blasenfunktion) beeinflussen könnten.

Das eine vaskuläre Degeneration ein zusätzlicher Faktor für den Progress von PD sein könnte, ergab zudem eine aktuelle Studie, die immunhistochemisch eine Rarefizierung des Kapillarnetzwerks in Hirnpräparaten an PD Erkrankter im Vergleich zu Kontrollpräparaten nachweisen konnte [254].

Die in der vorliegenden Studie gemessenen Werte der IMD in der TREND-Gruppe mit Risikofaktoren ($0,739 \pm 0,167$ mm) und der TREND-Gruppe mit hyperechogener SN ($0,778 \pm 0,160$ mm) liegen sowohl unter den Werten der PD- als auch der Kontrollgruppe der Lee-Kohorte [210]. Dies könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass Probanden mit Schlaganfällen im vornherein

ausgeschlossen wurden. Hierdurch wären höhere IMD-Werte in den Gruppen denkbar. Darüber hinaus handelt es sich bei der vorliegenden Kohorte um ein Kollektiv gesunder Probanden mit und ohne Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen, so dass niedrigere IMD-Werte im Vergleich zu diskret höheren Werten bei manifest an PD erkrankten Probanden nachzuvollziehen sind.

Im Vergleich zur normoechogenen Gruppe ($0,747 \pm 0,155$ mm) zeigten sich signifikante Unterschiede der IMD-Mittelwerte zur PRIPS-Gruppe mit hyperechogener SN ($0,783 \pm 0,131$ mm, $p < 0,006$) und zur TREND-Gruppe mit hyperechogener SN ($0,778 \pm 0,160$ mm, $p < 0,001$). Für die Häufigkeit pathologischer IMD-Werte ergab sich mit 14,5 % in der TREND-Gruppe mit hyperechogener SN lediglich im Vergleich zur normoechogenen Gruppe (8,5 %) ein Trend ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Die TREND-Gruppe mit hyperechogener SN setzte sich dabei aus Probanden zusammen, die sowohl nicht-motorische Prämarker als auch eine SN+ und damit das mutmaßlich höchste Risiko für die Entwicklung von PD aufweisen. Der tendenziell höhere Anteil pathologischer IMD-Werte dieser Gruppe im Vergleich, bei gleichzeitigem Ausschluss von Fällen mit Schlaganfallanamnese, suggeriert eine subklinische Arteriosklerose der ACC und unterstützt somit die Hypothese eines von Großgefäßpathologien in einer Subgruppe von Probanden mit PD.

Vaskuläre Parkinson-Syndrome (vPD) stellen den Prototyp eines Parkinsonismus auf der Grundlage ausgeprägter vaskulärer Pathologien dar. Cerebrale Ischämien oder Hämorrhagien in Lokalisationen mit Projektionen zur SN können zu einer protrahierten, sekundären Degeneration der SN führen [255]. Typische Loci hierfür sind die Basalganglien sowie große Infarkte frontaler, subkortikaler und periventrikulärer Areale [256]. Neuronale Netzwerkverbindungen zur SN scheinen somit essentiell für die Funktionsfähigkeit und Integrität der SN zu sein.

Eine SN+ findet sich jedoch nur in 20 % der Fälle von vPD [257] und ist damit nur etwa doppelt so hoch wie die Prävalenz einer SN+ in der Normalbevölkerung [20]. Die postischämische Degeneration der SN scheint

somit einen anderen Pathomechanismus zu unterliegen als beim idiopathischen PD, bei dem eine SN+ in über 90 % vorliegt [15-18]. Dass eine vaskuläre Degeneration nicht nur bei AD [258] sondern auch bei PD eine Rolle spielt, konnte hingegen die Arbeitsgruppe um Guan et al. kürzlich zeigen [254].

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Literatur zeichnet sich ein differenziertes Bild kardiovaskulärer Risikoprofile in Risikokohorten für neurodegenerative Erkrankungen und im Speziellen in unserer PD-Risikokohorten ab. Die Beobachtung, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant seltener in Risikokohorten zu finden sind, ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen zur Prävalenz klinisch manifester, kardiovaskulärer Risikofaktoren in anderen PD-Kohorten [246]. Die niedrigere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in den TREND-Gruppen der vorliegenden Studie substantiiert diese Hypothese. Dem entgegen steht die Beobachtung einer größeren Häufigkeit arteriosklerotischer Vorerkrankungen und eine höhere mittlere IMD in den hyperechogenen Gruppen trotz niedrigerer Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren.

4.3 Abzuleitende Schlussfolgerungen

Mit dem Ultraschallsystem ACUSON Antares ergab sich in der vorliegenden Studie eine geringere Häufigkeit hyperechogener SN-Werte im Vergleich zu einer Vorstudie an der PRIPS-Kohorte mit dem Gerätetyp Siemens SONOLINE Elegra [162]. Gleichzeitig ergab sich ein höherer Grenzwert für eine SN+ im Einklang mit Studienergebnissen mit dem gleichen Gerätetyp [171, 237]. Es ist anzunehmen, dass die abweichenden Prävalenz- und Grenzwerte auf eine verbesserte Auflösungsfähigkeit des ACUSON Antares Gerätetyps zurückzuführen sind und unterstreicht die Notwendigkeit geräte- und laborspezifischer Generierung von Grenzwerten einer SN+. Die etwas geringere Prävalenz könnte somit teilweise auch mit dem diskret höheren Grenzwert zu erklären sein.

Die höhere Prävalenz einer SN+ in der TREND-Risikokohorte mit

neurodegenerativen Prämarkern untermauert den Status der SN-Hyperechogenität als Vulnerabilitätsfaktor für PD [20, 21] und verdeutlicht, dass die Kombination geeigneter präklinischer und bildgebender Prämarker äußerst vielversprechend für die Etablierung einer Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen ist.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren seltener in einer Risikokohorte mit Prämarkern für neurodegenerative Erkrankungen, die IMD war in dieser risikoangereicherten Kohorte im Vergleich zu einer populationsbasierten Kohorte im Durchschnitt signifikant geringer. Arteriosklerotische Vorerkrankungen hingegen waren in der Risikokohorte mit Prämarkern und der Risikogruppe mit Prämarkern und SN+ hingegen häufiger. In der Risikogruppe mit Prämarkern und SN+ zeigten sich zudem auch durchschnittlich größere und häufiger pathologische IMD-Werte. Dies widerspricht zwar Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Lee et al. [210], ist jedoch im Einklang mit einer neueren Studie, die signifikante Zusammenhänge des klinischen und kognitiven Status sowie der IMD als Hinweis auf Pathologien der größeren Gefäße bei PD-Patienten nachweisen konnte [220].

Zusammenfassend ergeben sich hieraus auch in der vorliegenden Studie Hinweise auf Pathologien der größeren Gefäße in einer Subgruppe von Probanden mit annehmbar erhöhtem Risiko für die Entwicklung von PD, suggeriert durch das gemeinsame Vorliegen des Vulnerabilitätsmarkers SN-Hyperechogenität und neurodegenerativer Prämarker. Die Messung der IMD könnte folglich ein wertvoller Indikator subklinischer Arteriosklerose großer, hirnversorgender Gefäße und assoziierter phänotypischer Ausprägungen auch in einer Subgruppe von PD sein.

4.4 Ausblick

Es gilt in zukünftigen Studien weiter herauszuarbeiten welche Kombinationen von motorischen, nicht-motorischen und bildgebenden Prämarkern die präklinische Phase von PD am besten charakterisieren und

welchen Stellenwert spezifische Prämarker-Kombinationen in einer Screeningbatterie haben könnten. Die dann in Zukunft potentiell mögliche Identifizierung von Hochrisiko-Individuen für die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen ist eine zentrale Voraussetzung für den Einsatz neuroprotektiver Therapien.

Weitere Studien sind zudem notwendig um aufzuklären, ob eine klinisch asymptomatische Arteriosklerose großer oder kleiner hirnversorgender Gefäße oder kardiovaskuläre Risikofaktoren im Allgemeinen den klinischen Phänotyp in einer Subgruppe von PD beeinflussen. Es erscheint deshalb vielversprechend zu untersuchen welche Prävalenz und welchen Einfluss vaskuläre Pathologien auf den Beginn motorischer und nicht-motorischer Symptome sowie den Progress von PD haben, da sie potentiell mit bereits zur Verfügung stehenden Medikamenten therapierbar wären. Die günstige Beeinflussung von Symptomen wie kognitiver Defizite, Gang- und Gleichgewichtsstörungen sowie autonomer Dysfunktionen (z. B. der Blasenfunktion) hätte vermutlich denkbare große, positive Auswirkungen auf die Lebensqualität von Parkinson-Betroffenen.

4.5 Limitationen der Studie

Das Querschnitt-Design der vorliegenden Studie begründet die begrenzte Zuverlässigkeit der anamnestischen Daten zu kardiovaskulären Vorerkrankungen. Nichtsdestotrotz werden in naher Zukunft longitudinale Vergleichsdaten verfügbar sein. Weiterhin stand für die vorliegenden Auswertungen keine unabhängige Kontrollkohorte zur Verfügung.

Das Kollektiv der TREND-Kohorte ist zudem nicht als repräsentativ anzusehen. Folglich besteht die Möglichkeit einer Selektion von Probanden, die aufgrund entsprechender Vorbildung, Erfahrungen mit neurodegenerativen Erkrankungen im Familien- oder Bekanntenkreis oder einer generell hohen Motivation für Gesundheitsvorsorge sich für die Teilnahme an der TREND-Studie gemeldet haben. Dies könnte mutmaßlich Einfluss auf die Häufigkeit und Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren und -profile haben. Dem ist entgegen zu stellen, dass risikoangereicherte Kohorten gesunder Probanden für die

vorliegenden Auswertungen und die Evaluation von Prämarkern für die Etablierung einer Frühdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen von zentraler Bedeutung sind.

Schließlich muss erwähnt und in Betracht gezogen werden, dass in den drei Risikokategorien (normoechogene Gruppe vs. PRIPS SN+ Gruppe vs. TREND SN+ Gruppe) zum Teil relativ kleine Probandenzahlen für die Rate kardiovaskulärer Risikofaktoren vorliegen. Dies hat einen negativen Einfluss auf die statistische Aussagekraft der Ergebnisse in diesem Gruppen. Für weitere Studien wäre es deshalb wünschenswert größere Probandenzahlen dieser Risikokategorien zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Unter dem Einfluss des demographischen Wandels hin zu einer immer älteren Bevölkerungsstruktur, ist mit einer starken Zunahme altersabhängiger, neurodegenerativer Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (PD) und der Alzheimer-Demenz (AD), zu rechnen. Der Früherkennung dieser neurodegenerativen Erkrankungen kommt deshalb eine wachsende Bedeutung zu. In den letzten Jahren konnten bereits motorische, nicht-motorische und bildgebende Marker für die präklinische bzw. prämotorische Phase dieser neurodegenerativer Erkrankungen identifiziert werden. Als wichtiger Vulnerabilitätsfaktor für PD hat sich eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN+) in der transkraniellen Sonographie (TCS) herausgestellt, die mit einem mehr als 17-fach erhöhtem Risiko assoziiert ist an PD zu erkranken. Da jedoch anzunehmen ist, dass nicht jeder Mensch mit einer SN+ PD entwickelt, erscheint es vielversprechend Kombinationen unterschiedlicher Prämarker für die Etablierung einer Screeningbatterie in Risikokohorten neurodegenerativ gesunder Probanden zu untersuchen. Welche Ausprägung kardiovaskuläre Risikofaktoren und -profile in Risikokohorten für PD vorliegen und welche Rolle sie für die Frühdiagnostik spielen könnten, wurde bisher nicht untersucht. Die vorliegende Studie untersuchte deshalb die Prävalenz einer hyperechogenen SN und betrachtet zum ersten Mal die Assoziation zu kardiovaskulären Risikoprofilen in einer Kohorte neurodegenerativ gesunder Probanden mit und ohne Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen. Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus der TREND- und der PRIPS-Studie und umfasste für die vorliegenden Untersuchungen 889 Probanden. Es wurden eine Anamnese bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, eine transkranielle Sonographie (TCS) zur Detektion der Echogenität und Fläche der SN sowie die Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis dextra durchgeführt. Die Informationen über kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden weiterhin im Sinne eines Scores als vaskulärer Belastungsindex (VBI) ausgewertet.

Die Prävalenz einer SN+ war mit dem Ultraschallsystem ACUSON Antares in der populationsbasierten PRIPS-Kohorte etwas geringer als in einer Vorstudie

mit dem Ultraschallsystem Sonoline ELEGRA. Der Grenzwert für eine SN+ war mit dem erstgenannten Gerätetyp höher, was auf eine bessere Auflösungsfähigkeit zurückzuführen sein könnte.

In der TREND-Risikokohorte mit neurodegenerativen Prämarkern war eine SN+ etwa doppelt so häufig wie in der populationsbasierten PRIPS-Kohorte.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in der TREND-Kohorte seltener, die Intima-Media-Dicke geringer als in der PRIPS-Kohorte. Lediglich arteriosklerotische Vorerkrankungen wurden in der TREND-Kohorte häufiger angegeben. In der Einteilung in Risikokategorien nach SN-Echogenität zeigte sich ebenso eine Häufung von Arteriosklerose in der TREND-Gruppe mit SN+ und in dieser Gruppe auch höhere durchschnittliche IMD-Werte sowie eine höhere Rate an pathologischen IMD-Werten als in der normoechogenen und der hyperechogenen, populationsbasierten Gruppe.

Die höhere Prävalenz einer SN+ in einer Kohorte neurodegenerativ gesunder Probanden mit Risikofaktoren für Neurodegeneration ist im Einklang mit Ergebnissen einschlägiger Studien.

In einer Subgruppe mit annehmbar hohem Risiko für PD, suggeriert durch gemeinsames Vorliegen des Vulnerabilitätsmarkers SN-Hyperechogenität und neurodegenerativer Prämarker, ergeben sich zudem klinische und sonografische Hinweise auf arteriosklerotische Veränderungen größerer Gefäße. Die Messung der IMD könnte folglich ein wertvoller Indikator subklinischer Großgefäßpathologien und eines assoziierten Phänotyps in einer Subgruppe von PD sein.

Weitere Studien sind notwendig um zu aufzuklären, ob eine klinisch asymptomatische Arteriosklerose großer oder kleiner hirnversorgender Gefäße oder kardiovaskuläre Risikofaktoren im Allgemeinen den Beginn, den Phänotyp und/oder den Progress in einer Subgruppe von PD beeinflussen.

6 Anhang

6.1 Anamnesebogen

Anamnesebogen „TREND“			
Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:	
Geburtsdatum:	Runde:	Position:	
<u>Relevante Diagnosen (Ein- und Ausschlusskriterien; Gruppenzuordnung, Endpunkte)</u>			
<i>Bitte den Probanden fragen, ob eine der folgenden Erkrankungen bei ihm diagnostiziert wurde und wenn ja, wann und von wem die Diagnose gestellt wurde!</i>			
Wurde die Diagnose einer der folgenden Erkrankungen gestellt?	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>Wann erstmals / Wo?</i>
Parkinson-Erkrankung			
Essentieller Tremor (gutartiges Zittern)			
Dementielles Syndrom			
Mildes kognitives Defizit (MCI) oder leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)			
Idiopathische Riechstörung (Riechstörung ohne nachweisbare Ursache)			
REM-Schlafstörung (Störung des Traumschlafs)			
Depression			
Angststörung			
Andere psychische Erkrankungen			
Durchgangssyndrom / Delir (z.B. nach Operation)			
Seite 1 von 5			

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Überprüfung der Medikamentenliste

Hier soll der bereits vom Probanden ausgefüllte Medikamentenfragebogen überprüft werden. Relevante Medikation ist Medikation, die entweder die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen beeinflussen kann oder aber Medikation, die auf eine versteckte motorische oder kognitive Beeinträchtigung hinweisen könnte (z.B. Antidementiva, die aus Sorge eingenommen werden). Sollte eines der gefragten Medikamente eingenommen werden, bitte den Probanden fragen, warum dies eingenommen wird (z.B. L-Dopa wegen unruhiger Beine).

<i>Wird eines der folgenden Medikamente eingenommen?</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>Indikation und Präparat</i>
Dopaminerge Medikation			
Antiepileptika			
Lithium			
Tricyclische Antidepressiva			
Andere Antidepressiva			
Neuroleptika			
Benzodiazepine			
Antidementiva			
Beta-Blocker			
Andere Antihypertensiva			

Wurde die Morgenmedikation eingenommen?

Nein

Ja

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Diagnostische Kriterien für REM-Schlafstörung (ICSD 2005)

Hier sollen die Probanden nach dem Vorhandensein von Symptomen einer REM-Schlafstörung gemäß der klinischen diagnostischen Kriterien befragt werden. Sind die Kriterien erfüllt, so sollen zusätzliche Fragen beantwortet werden, die die ätiologische Zuordnung erleichtern sollen.

Obliqatorisches Kriterium (muss erfüllt sein):

Traumbezogene Bewegung des Körpers im Schlaf:
(nicht z.B. häufiges Umdrehen, leichter Schlaf o.ä.) Nein Ja

Fakultative Kriterien (mindestens 1 muss erfüllt sein):

Potentiell gefährdendes Schlafverhalten:
(Verletzungsgefahr für Proband oder Partner) Nein Ja

Auslebung von spezifischen Traum bewegungen:
(z.B. Marschieren, Salutieren o.ä.) Nein Ja

Beeinträchtigung des Schlafs durch die Bewegung (Arousals): Nein Ja

Die diagnostischen Kriterien für RBD sind erfüllt: Nein Ja*

Falls ja:

Wurde schon eine Untersuchung im Schlaflabor durchgeführt? Nein Ja
Wann?: _____
Ergebnis?: _____

Wurde eine Narkolepsie diagnostiziert? Nein Ja

Wurde ein Behandlungsversuch durchgeführt? Nein Ja
Präparat? _____
Ergebnis?: _____

* Falls bisher keine Abklärung oder keine ausreichende Behandlung, bitte dem Probanden einen Hausarztbrief mitgeben! Empfehlung: einmalige Abklärung Schlaflabor und beim Neurologen sowie Behandlungsversuch mit Rivotril 0,5-1 mg z.N.

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Diagnostische Kriterien für eine aktuelle depressive Störung

Hier sollen mittels eines Untersucher-Fragebogens die diagnostischen Kriterien für eine aktuell bestehende Depression erfragt werden. Sind die diagnostischen Kriterien erfüllt, sollen zusätzliche Fragen zur Bestätigung der Diagnose gestellt werden. Unabhängig davon muss Suizidalität bei allen Probanden ausgeschlossen sein.

Die folgenden Fragen zielen auf Ihr Erleben und Ihre Gefühle innerhalb der letzten 14 Tage!

Wie lange in diesem Zeitraum.....	Immer	Fast immer	Etwas mehr als die Hälfte	Etwas weniger als die Hälfte	Manchmal	Niemals
1. waren Sie traurig oder niedergeschlagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. hatten Sie kein Interesse am Alltagsleben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. waren Sie ohne Energie oder Kraft?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. hatten Sie wenig Selbstvertrauen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. hatten Sie ein schlechtes Gewissen oder Schuldgefühle?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. hatten Sie das Gefühl, dass das Leben nicht lebenswert wäre?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. hatten Sie Konzentrationsschwierigkeiten, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8a. waren Sie unruhig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8b. waren Sie verlangsamt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. litten Sie unter Schlafstörungen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10a. litten Sie unter Appetitlosigkeit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10b. litten Sie unter vermehrtem Appetit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode sind erfüllt, wenn:

Mindestens 2 Kreuze im hellgrauen Feld Nein Ja

Und Mindestens 2 Kreuze im dunkelgrauen Feld Nein Ja
(Items 8/10 nur einfache Wertung)

Anamnesebogen „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Die diagnostischen Kriterien für eine depressive Episode sind erfüllt: Nein Ja

Falls ja:

Verursachen die Beschwerden eine signifikante Alltagsbeeinträchtigung? Nein Ja

Sind die Beschwerden durch Trauer zu erklären oder bestehen sie über 2 Monate nach dem Trauerfall fort? Nein Ja

Wurde aktuell bereits eine Behandlung begonnen? Nein Ja

Besteht ein weiterer Behandlungswunsch? Nein Ja

Bestehen aktuell Suizidgedanken, -pläne, -vorkehrungen oder -versuche? Nein Ja*

Besteht eine klinisch signifikante Alltagsbeeinträchtigung und besteht ein Behandlungswunsch, wurde aber noch keine entsprechende Behandlung eingeleitet, so soll dem Probanden ein Hausarztbrief mitgegeben werden mit der Bitte, er möge sich innerhalb der nächsten Tage beim Hausarzt oder der Vertretung vorstellen!

** Wird diese Frage mit „ja“ beantwortet, soll umgehend eine Rücksprache mit OA Dr. Metzger (151-2470), alternativ mit Prof. Eschweiler (151-2459) erfolgen. Die Untersuchung soll zunächst unterbrochen werden und der Proband darf das Haus nicht verlassen, bis das weitere Vorgehen besprochen wurde.*

Überprüfung Beck's Depressions Inventar (BDI):

Gesamtpunktzahl: _____ Punktzahl > 12 Punkte → V.a. depressive Störung →
Bitte weiter bei „falls ja“ (siehe oben)

Punkte Suizidalität (I): _____ Punktzahl > 1 Punkt* → V.a. Suizidalität → RS siehe oben

Überprüfung Geriatrische Depressions Skala (GDS):

Gesamtpunktzahl: _____ Punktzahl > 5 Punkte → V.a. depressive Störung →
Bitte weiter bei „falls ja“ (siehe oben)

6.2 TREND Ultraschallbogen

Ultraschall „TREND“

Probanden-ID:	Datum:	Uhrzeit:
Geburtsdatum:	Runde:	Position:

Untersucher: _____

Ebene des 3. Ventrikels

	Rechts	Links
Schallbedingungen		
3. Ventrikel		
Seitenventrikel		
Ncl. lentiformis		
Sonstiges		

Ebene des Hirnstamms

	Rechts	Links
Schallbedingungen		
Substantia nigra (cm)		
Raphe		
Sonstiges		

Intima-Media-Dicke (gemessen ca. 1 cm unterhalb der Carotis-Bifurkation rechts)

IMD ACC re. (mm)	
------------------	--

6.3 Literaturverzeichnis

- [1] de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A (1995) Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* **45**, 2143-2146.
- [2] de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A (2000) Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* **54**, S21-23.
- [3] Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E (2009) Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* **11**, 111-128.
- [4] United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division UN, New York (2009) World population ageing 2009.
- [5] CDC (2003) From the Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging--United States and worldwide. *JAMA* **289**, 1371-1373.
- [6] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* **26 Suppl 1**, S1-58.
- [7] de Lau LM, Breteler MM (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* **5**, 525-535.
- [8] Berg D (2006) Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J Neural Transm Suppl*, 123-132.
- [9] Siderowf A, Lang AE (2012) Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* **27**, 608-616.
- [10] Siderowf A, Jaggi JL, Xie SX, Loveland-Jones C, Leng L, Hurtig H, Colcher A, Stern M, Chou KL, Liang G, Maccarone H, Simuni T, Baltuch G (2006) Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on health-related quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* **21**, 746-753.
- [11] Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J (2010) Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**, 1008-1013.
- [12] Olanow CW, Obeso JA (2012) The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* **27**, 666-669.
- [13] Siderowf A, Stern MB (2008) Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol* **64 Suppl 2**, S139-147.
- [14] Berg D (2012) Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism Relat Disord* **18 Suppl 1**, S195-198.
- [15] Berg D, Siefker C, Becker G (2001) Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* **248**, 684-689.
- [16] Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D (2002) Substantia nigra

- echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* **109**, 191-196.
- [17] Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL, Wu RM (2007) Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 550-555.
- [18] Ressler P, Skoloudik D, Hlustik P, Kanovsky P (2007) Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* **17**, 164-167.
- [19] Ruprecht-Dorfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, Lange KW, Becker G (2003) Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* **18**, 416-422.
- [20] Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW (1999) Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* **53**, 1026-1031.
- [21] Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G (2002) Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* **59**, 999-1005.
- [22] Berg D (2009) Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* **24 Suppl 2**, S677-683.
- [23] Berg D (2011) Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm* **118**, 613-619.
- [24] Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlknecht P, Liepelt-Scarfone I, Pausch C, Schneider N, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Gasser T, Poewe W (2013) Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* **28**, 216-219.
- [25] Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I, Schweitzer K, Stockner H, Wollenweber F, Gaenslen A, Mahlknecht P, Spiegel J, Godau J, Huber H, Srulijes K, Kiechl S, Bentele M, Gasperi A, Schubert T, Hiry T, Probst M, Schneider V, Klenk J, Sawires M, Willeit J, Maetzler W, Fassbender K, Gasser T, Poewe W (2011) Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* **68**, 932-937.
- [26] Stampfer MJ (2006) Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med* **260**, 211-223.
- [27] Toledo JB, Toledo E, Weiner MW, Jack CR, Jr., Jagust W, Lee VM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I (2012) Cardiovascular risk factors, cortisol, and amyloid-beta deposition in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement* **8**, 483-489.
- [28] Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, Toledo JB, Wolk DA, Lee EB, Van Deerlin V, Lee VM, Trojanowski JQ, Arnold SE (2012) Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain* **135**, 3749-3756.

-
- [29] Fiolaki A, Tsamis KI, Milionis HJ, Kyritsis AP, Kosmidou M, Giannopoulos S (2013) Atherosclerosis, biomarkers of atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*.
- [30] Parkinson J (2002) An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **14**, 223-236; discussion 222.
- [31] Hacke W (2010) *Neurologie*, Springer, Heidelberg.
- [32] Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* **157**, 1015-1022.
- [33] Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW (2007) Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**, 819-824.
- [34] Shulman LM (2007) Gender differences in Parkinson's disease. *Gen Med* **4**, 8-18.
- [35] Eggert KM, Oertel, W.H., Reichmann H., Parkinson-Syndrom – Diagnostik und Therapie, Thieme, http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_2012/pdf/II_09_2012_parkinson-syndrome_diagnostik_und_therapie.pdf, Accessed 27.10.2013.
- [36] Schapira AH (2009) Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurol Clin* **27**, 583-603, v.
- [37] Schapira AH (2011) Aetiopathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* **258**, S307-310.
- [38] Schapira AH, Jenner P (2011) Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* **26**, 1049-1055.
- [39] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2009) Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* **1170**, 615-622.
- [40] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2007) Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* **33**, 599-614.
- [41] Logroscino G (2005) The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* **113**, 1234-1238.
- [42] Elbaz A, Tranchant C (2007) Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **262**, 37-44.
- [43] Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfo E, Carmona M (2011) Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm* **118**, 821-839.
- [44] Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* **114 (Pt 5)**, 2283-2301.
- [45] Jellinger KA (2003) Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution--a pilot study. *Acta Neuropathol* **106**, 191-201.
- [46] Jellinger KA (2007) *Lewy body disorders*, Springer Science, New York.
- [47] Jellinger KA (2009) Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol* **256 Suppl 3**, 270-279.
- [48] Puschmann A, Bhidayasiri R, Weiner WJ (2012) Synucleinopathies from
-

-
- bench to bedside. *Parkinsonism Relat Disord* **18 Suppl 1**, S24-27.
- [49] Dev KK, Hofele K, Barbieri S, Buchman VL, van der Putten H (2003) Part II: alpha-synuclein and its molecular pathophysiological role in neurodegenerative disease. *Neuropharmacology* **45**, 14-44.
- [50] Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW (2011) Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* **122**, 187-204.
- [51] Vandrovcova J, Anaya F, Kay V, Lees A, Hardy J, de Silva R (2010) Disentangling the role of the tau gene locus in sporadic tauopathies. *Curr Alzheimer Res* **7**, 726-734.
- [52] Dalfo E, Portero-Otin M, Ayala V, Martinez A, Pamplona R, Ferrer I (2005) Evidence of oxidative stress in the neocortex in incidental Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **64**, 816-830.
- [53] Jenner P (2007) Oxidative stress and Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* **83**, 507-520.
- [54] Jenner P (2003) Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* **53 Suppl 3**, S26-36; discussion S36-28.
- [55] Jenner P (1991) Oxidative stress as a cause of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* **136**, 6-15.
- [56] Gallagher DA, Schapira AH (2009) Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem* **9**, 860-868.
- [57] Gu M, Owen AD, Toffa SE, Cooper JM, Dexter DT, Jenner P, Marsden CD, Schapira AH (1998) Mitochondrial function, GSH and iron in neurodegeneration and Lewy body diseases. *J Neurol Sci* **158**, 24-29.
- [58] Harley A, Cooper JM, Schapira AH (1993) Iron induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: relevance to Parkinson's disease. *Brain Res* **627**, 349-353.
- [59] Schapira AH (1998) Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta* **1366**, 225-233.
- [60] Schapira AH (1998) Human complex I defects in neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* **1364**, 261-270.
- [61] Schapira AH (2011) Mitochondrial pathology in Parkinson's disease. *Mt Sinai J Med* **78**, 872-881.
- [62] Schapira AH (2008) Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* **7**, 97-109.
- [63] Schapira AH (2007) Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell Death Differ* **14**, 1261-1266.
- [64] Schapira AH (1994) Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease--a critical appraisal. *Mov Disord* **9**, 125-138.
- [65] Schapira AH (1993) Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Adv Neurol* **60**, 288-291.
- [66] Jenner P (1998) Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord* **13 Suppl 1**, 24-34.
- [67] Mann VM, Cooper JM, Daniel SE, Srai K, Jenner P, Marsden CD, Schapira AH (1994) Complex I, iron, and ferritin in Parkinson's disease substantia nigra. *Ann Neurol* **36**, 876-881.
- [68] Arreguin S, Nelson P, Padway S, Shirazi M, Pierpont C (2009) Dopamine complexes of iron in the etiology and pathogenesis of Parkinson's
-

- disease. *J Inorg Biochem* **103**, 87-93.
- [69] Berg D, Becker G, Riederer P, Riess O (2002) Iron in neurodegenerative disorders. *Neurotox Res* **4**, 637-653.
- [70] Berg D, Gerlach M, Youdim MB, Double KL, Zecca L, Riederer P, Becker G (2001) Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* **79**, 225-236.
- [71] Berg D, Hochstrasser H (2006) Iron metabolism in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* **21**, 1299-1310.
- [72] Berg D, Youdim MB (2006) Role of iron in neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging* **17**, 5-17.
- [73] Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Jenner P, Marsden CD (1991) Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* **114 (Pt 4)**, 1953-1975.
- [74] Dexter DT, Carayon A, Vidailhet M, Ruberg M, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Wells FR, Jenner P, Marsden CD (1990) Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* **55**, 16-20.
- [75] Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD (1989) Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* **52**, 1830-1836.
- [76] Gerlach M, Double K, Riederer P, Hirsch E, Jellinger K, Jenner P, Trautwein A, Youdim MB (1997) Iron in the Parkinsonian substantia nigra. *Mov Disord* **12**, 258-260.
- [77] Kienzl E, Jellinger K, Stachelberger H, Linert W (1999) Iron as catalyst for oxidative stress in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Life Sci* **65**, 1973-1976.
- [78] Hochstrasser H, Tomiuk J, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Kruger R, Becker G, Riess O, Berg D (2005) Functional relevance of ceruloplasmin mutations in Parkinson's disease. *FASEB J* **19**, 1851-1853.
- [79] Gotz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P (2004) The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* **1012**, 193-208.
- [80] Funke C, Schneider SA, Berg D, Kell DB (2013) Genetics and iron in the systems biology of Parkinson's disease and some related disorders. *Neurochem Int* **62**, 637-652.
- [81] Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G (1999) Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* **25**, 901-904.
- [82] Berg D, Hochstrasser H, Schweitzer KJ, Riess O (2006) Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease -- ultrasonography as a biomarker. *Neurotox Res* **9**, 1-13.
- [83] Berg D, Steinberger JD, Warren Olanow C, Naidich TP, Yousry TA (2011) Milestones in magnetic resonance imaging and transcranial sonography of movement disorders. *Mov Disord* **26**, 979-992.
- [84] Schapira AH (1992) MPTP and other Parkinson-inducing agents. *Curr Opin Neurol Neurosurg* **5**, 396-400.
- [85] Jenner P (2001) Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial

- dysfunction. *Trends Neurosci* **24**, 245-247.
- [86] Orth M, Schapira AH (2002) Mitochondrial involvement in Parkinson's disease. *Neurochem Int* **40**, 533-541.
- [87] Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, Krige D, Jenner PJ, Marsden CD (1992) Mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* **32 Suppl**, S116-124.
- [88] Burbulla LF, Krebiehl G, Kruger R (2010) Balance is the challenge--the impact of mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Eur J Clin Invest* **40**, 1048-1060.
- [89] Gasser T (2007) Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* **22 Suppl 17**, S343-350.
- [90] McNaught KS, Belizaire R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW (2003) Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease. *Exp Neurol* **179**, 38-46.
- [91] McNaught KS, Bjorklund LM, Belizaire R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW (2002) Proteasome inhibition causes nigral degeneration with inclusion bodies in rats. *Neuroreport* **13**, 1437-1441.
- [92] McNaught KS, Jenner P (2001) Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* **297**, 191-194.
- [93] Dawson TM (2006) Parkin and defective ubiquitination in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 209-213.
- [94] Matsuda N, Tanaka K (2010) Uncovering the roles of PINK1 and parkin in mitophagy. *Autophagy* **6**, 952-954.
- [95] Matsuda N, Tanaka K (2010) Does impairment of the ubiquitin-proteasome system or the autophagy-lysosome pathway predispose individuals to neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease? *J Alzheimers Dis* **19**, 1-9.
- [96] Brockmann K, Hilker R, Pilatus U, Baudrexel S, Srulijes K, Magerkurth J, Hauser AK, Schulte C, Csoti I, Merten CD, Gasser T, Berg D, Hattingen E (2012) GBA-associated PD. Neurodegeneration, altered membrane metabolism, and lack of energy failure. *Neurology* **79**, 213-220.
- [97] Sidransky E, Hart PS (2012) Penetrance of PD in Glucocerebrosidase Gene Mutation Carriers. *Neurology* **79**, 106-107.
- [98] Sidransky E, Lopez G (2012) The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* **11**, 986-998.
- [99] Velayati A, Yu WH, Sidransky E (2010) The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* **10**, 190-198.
- [100] Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T (2010) Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm* **117**, 1287-1292.
- [101] Jenner P, Olanow CW (2006) The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* **66**, S24-36.
- [102] Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, Brucale M, Tessari I, Bubacco L, de Bernard M (2013) Triggering of inflammasome by aggregated alpha-synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS One* **8**, e55375.

-
- [103] Litteljohn D, Hayley S (2012) Cytokines as potential biomarkers for Parkinson's disease: a multiplex approach. *Methods Mol Biol* **934**, 121-144.
- [104] Rathnasamy G, Ling EA, Kaur C (2013) Consequences of iron accumulation in microglia and its implications in neuropathological conditions. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **12**, 785-798.
- [105] Mattson MP (2003) Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med* **3**, 65-94.
- [106] Doble A (1999) The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol Ther* **81**, 163-221.
- [107] Blandini F (2010) An update on the potential role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Funct Neurol* **25**, 65-71.
- [108] Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L, van Laar T, Koulousakis A, Maguire RP, Pruijm J, de Jong BM, Herholz K, Sturm V, Heiss WD, Leenders KL (2005) Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 1217-1221.
- [109] Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S (2013) Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* **28**, 24-30.
- [110] Weiss D, Wachter T, Meisner C, Fritz M, Gharabaghi A, Plewnia C, Breit S, Kruger R (2011) Combined STN/SNr-DBS for the treatment of refractory gait disturbances in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **12**, 222.
- [111] Breit S, Schulz JB, Benabid AL (2004) Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* **318**, 275-288.
- [112] Koller WC, Langston JW, Hubble JP, Irwin I, Zack M, Golbe L, Forno L, Ellenberg J, Kurland L, Ruttner AJ, et al. (1991) Does a long preclinical period occur in Parkinson's disease? *Neurology* **41**, 8-13.
- [113] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2010) A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **16**, 79-84.
- [114] Siderowf A, Stern MB (2006) Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Curr Neurol Neurosci Rep* **6**, 295-301.
- [115] Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR (2012) Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord* **18 Suppl 1**, S199-202.
- [116] Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T (2012) Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* **27**, 617-626.
- [117] Gasser T (2009) Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med* **11**, e22.
- [118] Gasser T (2009) Genomic and proteomic biomarkers for Parkinson disease. *Neurology* **72**, S27-31.
- [119] Schapira AH (2013) Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol* **26**, 395-400.
- [120] Langston JW, Koller WC (1991) Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction. *Geriatrics* **46 Suppl 1**, 5-7.
-

-
- [121] Langston JW, Koller WC (1991) The next frontier in Parkinson's disease: presymptomatic detection. *Neurology* **41**, 5-7.
- [122] Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **24**, 197-211.
- [123] Jellinger KA (2008) A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol* **116**, 1-16.
- [124] Kingsbury AE, Bandopadhyay R, Silveira-Moriyama L, Ayling H, Kallis C, Sterlacci W, Maeir H, Poewe W, Lees AJ (2010) Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord* **25**, 2508-2515.
- [125] Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H (2010) Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* **119**, 703-713.
- [126] Wolters E, Braak H (2006) Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl*, 309-319.
- [127] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**, 181-184.
- [128] de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2004) Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* **63**, 1240-1244.
- [129] Lesage S, Brice A (2012) Role of mendelian genes in "sporadic" Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **18 Suppl 1**, S66-70.
- [130] Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH (1999) Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* **88**, 742-749.
- [131] Gasser T (2009) Mendelian forms of Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* **1792**, 587-596.
- [132] Klein C, Westenberger A (2012) Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**, a008888.
- [133] Biskup S, Gerlach M, Kupsch A, Reichmann H, Riederer P, Vieregge P, Wullner U, Gasser T (2008) Genes associated with Parkinson syndrome. *J Neurol* **255 Suppl 5**, 8-17.
- [134] Biskup S, Moore DJ, Celsi F, Higashi S, West AB, Andrabi SA, Kurkinen K, Yu SW, Savitt JM, Waldvogel HJ, Faull RL, Emson PC, Torp R, Ottersen OP, Dawson TM, Dawson VL (2006) Localization of LRRK2 to membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Ann Neurol* **60**, 557-569.
- [135] Gasser T, Hardy J, Mizuno Y (2011) Milestones in PD genetics. *Mov Disord* **26**, 1042-1048.
- [136] Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R (2004) Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* **351**, 1972-1977.
- [137] Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, Persichetti E, Tambasco N, El-Agnaf O, Calabresi P (2013) Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson
-

- disease. *Nat Rev Neurol* **9**, 131-140.
- [138] Brooks DJ, Pavese N (2011) Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* **95**, 614-628.
- [139] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* **13**, 534-546.
- [140] Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, Corcos DM, Zhou XJ, Comella CL, Little DM (2009) High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* **72**, 1378-1384.
- [141] Pavese N, Brooks DJ (2009) Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* **1792**, 722-729.
- [142] Pavese N, Khan NL, Scherfler C, Cohen L, Brooks DJ, Wood NW, Bhatia KP, Quinn NP, Lees AJ, Piccini P (2009) Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18F-dopa PET progression study. *Mov Disord* **24**, 2260-2266.
- [143] Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH (1999) Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* **53**, 1020-1025.
- [144] Stolz E, von Reutern, G.M. (2005) *Physikalische und technische Grundlagen der Ultraschallanwendung*, Thieme, Stuttgart.
- [145] Skoloudik D, Walter, U. (2010) *Method and Validity of Transcranial Sonography in Movement Disorders*, Elsevier Academic Press, New York, San Diego, London.
- [146] Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **57**, 769-774.
- [147] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K (1995) Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* **45**, 182-184.
- [148] Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51**, 745-752.
- [149] Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Ahlskog JE (2008) Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* **115**, 437-444.
- [150] Behnke S, Schroeder U, Dillmann U, Buchholz HG, Schreckenberger M, Fuss G, Reith W, Berg D, Krick CM (2009) Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage* **47**, 1237-1243.
- [151] Ruprecht-Dorfler P, Klotz P, Becker G, Berg D (2007) Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers. *Parkinsonism Relat Disord* **13**, 362-364.
- [152] Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G (2001) Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects.

-
- Neurology* **56**, 13-17.
- [153] Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G (2005) Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* **20**, 383-385.
- [154] Behnke S, Berg D, Becker G (2003) Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? *J Neurol* **250 Suppl 1**, I24-27.
- [155] Mahlknecht P, Seppi K, Stockner H, Nocker M, Scherfler C, Kiechl S, Willeit J, Schmidauer C, Gasperi A, Rungger G, Poewe W (2013) Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study. *Neurodegener Dis* **12**, 212-218.
- [156] Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Stockner H, Gaenslen A, Mahlknecht P, Huber H, Srulijes K, Klenk J, Fassbender K, Maetzler W, Poewe W, group Ps (2013) The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **20**, 102-108.
- [157] Skoloudik D, Fadna T, Bartova P, Langova K, Ressner P, Zapletalova O, Hlustik P, Herzig R, Kannovsky P (2007) Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol* **33**, 1347-1352.
- [158] van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, Berg D (2010) Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**, 1087-1092.
- [159] Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G (2005) In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* **20**, 1278-1285.
- [160] Maetzler W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, Muller K, Becker C, van Lummel RC, Ainsworth E, Hobert M, Streffer J, Berg D, Chiari L (2012) Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One* **7**, e32240.
- [161] Maetzler W, Hausdorff JM (2012) Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov Disord* **27**, 627-633.
- [162] Liepelt I, Behnke S, Schweitzer K, Wolf B, Godau J, Wollenweber F, Dillmann U, Gaenslen A, Di Santo A, Maetzler W, Berg D (2011) Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging* **32**, 1599-1606.
- [163] Berg D, Seppi K, Liepelt I, Schweitzer K, Wollenweber F, Wolf B, Dillmann U, Stockner H, Godau J, Kiechl S, Gaenslen A, Willeit J, Di Santo A, Maetzler W, Gasser T, Poewe W, Behnke S (2010) Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord* **25**, 1464-1469.
- [164] Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J (2007) Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* **155**, 67-73.
- [165] Liepelt-Scarfone I, Behnke S, Godau J, Schweitzer KJ, Wolf B, Gaenslen A, Berg D (2011) Relation of risk factors and putative premotor markers
-

-
- for Parkinson's disease. *J Neural Transm* **118**, 579-585.
- [166] Stockner H, Iranzo A, Seppi K, Serradell M, Gschliesser V, Sojer M, Valldeoriola F, Molinuevo JL, Frauscher B, Schmidauer C, Santamaria J, Hogl B, Tolosa E, Poewe W, Group S (2009) Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* **24**, 1906-1909.
- [167] Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K, Takada E (2010) Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* **11**, 361-365.
- [168] Bouwmans AE, Vlaar AM, Srulijes K, Mess WH, Weber WE (2010) Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *Int Rev Neurobiol* **90**, 121-146.
- [169] Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R (2007) Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* **64**, 1635-1640.
- [170] Lang AE (2011) A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord* **26**, 775-783.
- [171] Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Hoppner J, Wunderlich C, Gemende I, Kaulitz L, Wolters A, Benecke R, Walter U (2012) Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 441-447.
- [172] Poewe W, Mahlkecht P (2012) Combined assessment of midbrain hyperechogenicity, hyposmia and motor asymmetry improves diagnostic accuracy in early Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* **12**, 911-914.
- [173] Berg D, Marek K, Ross GW, Poewe W (2012) Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord* **27**, 656-665.
- [174] Lerche S, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Mahlkecht P, Gaenslen A, Brockmann K, Srulijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Poewe W, Berg D (2013) Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol*.
- [175] Panyakaew P, Bhidayasiri R (2013) The spectrum of preclinical gait disorders in early Parkinson's disease: subclinical gait abnormalities and compensatory mechanisms revealed with dual tasking. *J Neural Transm*.
- [176] McDade EM, Boot BP, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Ferman TJ, Bieniek K, Hollman JH, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Petersen RC (2013) Subtle gait changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*.
- [177] Ziemssen T, Reichmann H (2007) Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **13**, 323-332.
- [178] Ziemssen T, Reichmann H (2010) Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **289**, 74-80.
-

-
- [179] Kaufmann H, Goldstein DS (2013) Autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Handb Clin Neurol* **117**, 259-278.
- [180] Aarsland D, Bronnick K, Fladby T (2011) Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* **11**, 371-378.
- [181] Poewe W (2008) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **15 Suppl 1**, 14-20.
- [182] Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P (2012) Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* **8**, 35-47.
- [183] Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB (2012) Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* **70**, 617-620.
- [184] Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, Kuo BI, Yang AC (2013) Risk of Parkinson disease after depression: A nationwide population-based study. *Neurology* **81**, 1538-1544.
- [185] Burn DJ (2002) Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **9 Suppl 3**, 44-54.
- [186] Lemke MR (2008) Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **15 Suppl 1**, 21-25.
- [187] Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* **128**, 1314-1322.
- [188] Benoit M, Robert PH (2011) Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **310**, 58-60.
- [189] Doty RL (2012) Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* **8**, 329-339.
- [190] Doty RL, Deems DA, Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* **38**, 1237-1244.
- [191] Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE (1997) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **62**, 436-446.
- [192] Doty RL (2012) Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* **46**, 527-552.
- [193] Hawkes C (2003) Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* **18**, 364-372.
- [194] Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA (2009) Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* **1170**, 730-735.
- [195] Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H (2007) Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 839-842.
- [196] Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Suzuki K, Takahashi S, Fukuda H, Aoki M, Itoyama Y, Mori E, Takeda A (2012) Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* **135**, 161-169.
- [197] Haehner A, Hummel T, Reichmann H (2011) Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* **2011**, 450939.
-

-
- [198] Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **264**, 237-243.
- [199] Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY (2013) REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration - Where Are We Headed? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* **3**.
- [200] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE (2001) Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* **16**, 622-630.
- [201] Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Sabbagh MN, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Jacobson SA, Beach TG, Boeve B, Caviness JN (2011) Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* **17**, 456-458.
- [202] Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J (2013) Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. *Sleep Med* **14**, 763-767.
- [203] Di Fabio N, Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL (2013) Sleepwalking, REM Sleep Behaviour Disorder and Overlap Parasomnia in Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol* **70**, 297-303.
- [204] D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* **117**, 743-753.
- [205] Struck LK, Rodnitzky RL, Dobson JK (1990) Stroke and its modification in Parkinson's disease. *Stroke* **21**, 1395-1399.
- [206] Nataraj A, Rajput AH (2005) Parkinson's disease, stroke, and related epidemiology. *Mov Disord* **20**, 1476-1480.
- [207] Ben-Shlomo Y, Marmot MG (1995) Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**, 293-299.
- [208] Schwartz RS, Halliday GM, Cordato DJ, Kril JJ (2012) Small-vessel disease in patients with Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* **27**, 1506-1512.
- [209] Morley JF, Duda JE (2012) Parkinson's disease and the risk of cerebrovascular pathology. *Mov Disord* **27**, 1471-1472.
- [210] Lee JM, Park KW, Seo WK, Park MH, Han C, Jo I, Ahn Jo S (2007) Carotid intima-media thickness in Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 2446-2449.
- [211] Ghebremedhin E, Rosenberger A, Rub U, Vuksic M, Berhe T, Bickeboller H, de Vos RA, Thal DR, Deller T (2010) Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with lewy body diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* **69**, 442-448.
- [212] Erbel R, Mohlenkamp S, Jockel KH, Lehmann N, Moebus S, Hoffmann B, Schmermund A, Stang A, Siegrist J, Dragano N, Gronemeyer D, Seibel R, Mann K, Bocker-Preuss M, Kroger K, Volbracht L (2008) Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int* **105**, 1-8.
-

-
- [213] Martins IJ, Hone E, Foster JK, Sunram-Lea SI, Gnjec A, Fuller SJ, Nolan D, Gandy SE, Martins RN (2006) Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Mol Psychiatry* **11**, 721-736.
- [214] Zlokovic BV (2013) Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease. *JAMA Neurol* **70**, 440-444.
- [215] Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G (2013) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* **9**, 106-118.
- [216] O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, Chiu W, Ferguson M, Hudkins K, Wight TN, Chait A (1998) Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation* **98**, 519-527.
- [217] Kaps M, von Reutern, G.M. (2005) *Anatomie und Pathologie der Hirngefäßwände*, Thieme, Stuttgart.
- [218] Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO (2003) [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med* **24**, 162-174.
- [219] Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E (2000) Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* **31**, 2426-2430.
- [220] Rektor I, Goldemund D, Sheardova K, Rektorova I, Michalkova Z, Dufek M (2009) Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **15**, 24-29.
- [221] Liu L, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Nakamura Y, Ohkubo T, Okayama A, Okamura T, Ueshima H (2013) Impact of Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease Mortality in the United States and in Japan. *Am J Cardiol*.
- [222] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* **285**, 2864-2870.
- [223] Hamann GF, Vaskuläre Demenzen, Thieme, http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_2012/pdf/II_17_2012_vaskulre_demenzen.pdf,
- [224] Schulz JB, Diagnostik und Therapie von Demenzen, Thieme, http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_2012/pdf/II_15_2012_diagnose_und_therapie_von_demenzen.pdf,
- [225] Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F (2009) Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* **73**, 674-680.
- [226] Stolz E, von Büdingen, H.J. (2005) *Transkranielle Sonographie - Untersuchungstechnik und Normalbefunde*, Thieme, Stuttgart.
- [227] Skoloudik D, Walter U (2010) Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int Rev Neurobiol* **90**, 7-34.
- [228] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC,
-

- Taylor A, Vicaut E, Woo KS (2012) Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* **34**, 290-296.
- [229] Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements C (2013) Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* **34**, 2368-2380.
- [230] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F (2008) Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* **21**, 93-111; quiz 189-190.
- [231] Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzl-Gutenbrunner M, Oertel WH (2007) The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord* **22**, 2386-2393.
- [232] Heinzl S, Liepelt-Scarfone I, Roeben B, Nasi-Kordhishti I, Suenkel U, Wurster I, Brockmann K, Fritsche A, Niebler R, Metzger FG, Eschweiler GW, Fallgatter AJ, Maetzler W, Berg D (2014) A neurodegenerative vascular burden index and the impact on cognition. *Front Aging Neurosci* **6**, 161.
- [233] Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D (2003) Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* **60**, 74-77.
- [234] Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R (2006) Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* **253**, 448-454.
- [235] Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R (2007) Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 48-54.
- [236] Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R (2007) Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* **130**, 1799-1807.
- [237] Walter U, Witt R, Wolters A, Wittstock M, Benecke R (2012) Substantia nigra echogenicity in Parkinson's disease: relation to serum iron and C-reactive protein. *J Neural Transm* **119**, 53-57.
- [238] Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G (2005) Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 423-425.
- [239] Weise D, Lorenz R, Schliesser M, Schirbel A, Reiners K, Classen J (2009) Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease.

-
- Mov Disord* **24**, 1669-1675.
- [240] Coren S, Porac C (1977) Fifty centuries of right-handedness: the historical record. *Science* **198**, 631-632.
- [241] van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM (2012) Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* **27**, 206-210.
- [242] Liepelt I, Wendt A, Schweitzer KJ, Wolf B, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Berg D (2008) Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm* **115**, 993-999.
- [243] Lerche S, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Mahlknecht P, Gaenslen A, Brockmann K, Surlijes K, Huber H, Wurster I, Stockner H, Kiechl S, Willeit J, Gasperi A, Fassbender K, Poewe W, Berg D (2014) Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol* **261**, 180-187.
- [244] Walter U, Skoloudik D, Berg D (2010) Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **289**, 123-127.
- [245] Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y (2010) Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* **11**, 458-461.
- [246] Nanhoe-Mahabier W, de Laat KF, Visser JE, Zijlmans J, de Leeuw FE, Bloem BR (2009) Parkinson disease and comorbid cerebrovascular disease. *Nat Rev Neurol* **5**, 533-541.
- [247] Mastaglia FL, Johnsen RD, Kakulas BA (2002) Prevalence of stroke in Parkinson's disease: a postmortem study. *Mov Disord* **17**, 772-774.
- [248] Jellinger KA (2003) Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol* **105**, 415-419.
- [249] Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA (1994) Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology* **44**, 1865-1868.
- [250] Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, Paoli C, Del Dotto P, Puglioli M, Rossi G, Bonuccelli U (1995) White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurol* **52**, 191-194.
- [251] Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, Ciceri E, Albanese A, Bruzzone MG (2009) White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* **30**, 1222-1226.
- [252] Liang HW, Huang YP, Pan SL (2015) Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Am Heart J* **169**, 508-514.
- [253] Lee SJ, Kim JS, Lee KS, An JY, Kim W, Kim YI, Kim BS, Jung SL (2009) The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* **49**, 255-259.
- [254] Guan J, Pavlovic D, Dalkie N, Waldvogel HJ, O'Carroll SJ, Green CR, Nicholson LF (2013) Vascular degeneration in Parkinson's disease. *Brain Pathol* **23**, 154-164.
- [255] Ogawa T, Okudera T, Inugami A, Noguchi K, Kado H, Yoshida Y, Uemura
-

- K (1997) Degeneration of the ipsilateral substantia nigra after striatal infarction: evaluation with MR imaging. *Radiology* **204**, 847-851.
- [256] Rektor I, Rektorova I, Kubova D (2006) Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci* **248**, 185-191.
- [257] Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS (2007) Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* **254**, 501-507.
- [258] Zlokovic BV (2011) Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* **12**, 723-738.

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematisches Modell der präklinischen und klinischen Parkinson-Phase. <u>Quelle: mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. nat. Stefanie Lerche.</u>	14
Abb. 2: Mesencephalon mit normoechogener (A) und hyperechogener (B) Substantia nigra (SN) in der transkraniellen Sonografie (TCS. A: mesencephale TCS-Schallebene mit normoechogener SN (Mesencephalon gepunktet umrandet); B: Mesencephalon mit hyperechogener SN beidseits (durchgehende Linie und Pfeile). <u>Quelle: Eigenes Bildmaterial aus der TREND-Studie.</u>	19
Abb. 3: Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) in der Carotis-Sonografie. ACC: Arteria carotis communis; Abstand zwischen den roten Linien = Intima-Media-Dicke (Pfeil). <u>Quelle: Eigenes Bildmaterial aus der TREND-Studie.</u>	28
Abb. 4: Überblick über Kohorten- und Gruppeneinteilungen sowie Anzahl ein- und ausgeschlossener Probanden. Probanden mit unvollständigen Datensätzen für einzelne Parameter wurden im Ergebnisteil für die jeweiligen Auswertungen nicht berücksichtigt und als „fehlende Werte“ (FW) gekennzeichnet. RLS = Restless-Legs-Syndrom, PD = Idiopathisches Parkinson-Syndrom, SWEDD-PD = Subject Without Evidence of Dopaminergic Deficit, DAT-Scan = Dopamintransporter-Szintigraphie.....	33
Abb. 5: Schallebenen der transkraniellen Sonographie. A1: mesencephale Schallebene; A2: Ventrikelebene; A3: Ebene des 4. Ventrikels und des Kleinhirns; OM: orbitomeatale Linie. <u>Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Heiko Huber.</u>	35
Abb. 6: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) der PRIPS-Kohorte. Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) von 0,899, Sensitivität von 71 % und Spezifität von 89 % für einen Grenzwert von $\geq 0,22 \text{ cm}^2$ für hyperechogene Werte in der PRIPS-Kohorte.	42
Abb. 7: Pathologische Intima-Media-Dicke (IMD) in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern.....	44
Abb. 8: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern. * $p < 0.05$: signifikant.	46
Abb. 9: Kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex	

in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern. * p = 0.05: signifikant.	47
Abb. 10: Häufigkeit von Substantia nigra Hyperechogenität in der TREND-Gruppe mit Prämarkern im Vergleich zur PRIPS-Gesamtkohorte.....	48
Abb. 11: Pathologische IMD in der TREND-Gruppe mit Prämarkern im Vergleich zur PRIPS-Gesamtkohorte.....	49
Abb. 12: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der TREND-Gruppe mit Prämarkern und der PRIPS-Gesamtkohorte.....	50
Abb. 13: Kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex in der TREND-Gruppe mit Prämarkern und der PRIPS-Gesamtkohorte.....	51
Abb. 14: Prävalenz pathologischer Intima-Media-Werte (IMD) in den SN-Gruppen. SN = Substantia nigra.	53
Abb. 15: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der normoechogenen Gruppe und der hyperechogenen PRIPS-Gruppe im Vergleich zur hyperechogenen TREND-Gruppe.....	54
Abb. 16: Kardiovaskuläre Risikoprofile gemessen am vaskulären Belastungsindex in der normoechogenen Gruppe und der hyperechogenen PRIPS-Gruppe im Vergleich zur hyperechogenen TREND-Gruppe.	55

6.5 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren in einer bevölkerungsbasierten Studie. <u>Quelle: Erbel et al. 2008.</u>	26
Tab. 3: Geräteeinstellungen des Siemens ACUSON Antares für TCS und Carotis-Sonografie.	34
Tab. 5: Charakterisierung der Gruppen der PRIPS- und TREND-Probanden mit und ohne Prämarker für PD	39
Tab. 6: Personen der PRIPS- und TREND-Kohorte mit Prämarkern für PD	40
Tab. 7: Schallbedingungen der TCS und SN-Echogenität in der PRIPS- und TREND-Kohorte	41
Tab. 8: Bestimmung der 90%-Perzentilen der SN-Echogenität in der populations-basierten PRIPS-Kohorte	41
Tab. 9: Prävalenz von Substantia nigra Hyperechogenität in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern für PD.....	43
Tab. 10: Prävalenz pathologischer Intima-Media-Maße in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarker für PD.....	44
Tab. 11: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und vaskulärer Belastungsindex in den PRIPS-Gruppen mit und ohne Prämarkern für PD	45
Tab. 12: Häufigkeit pathologischer Intima-Media-Dicke in der TREND-Gruppe im Vergleich zur PRIPS-Kohorte	49
Tab. 13: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und vaskulärer Belastungsindex in der TREND-Gruppe im Vergleich zur PRIPS-Gruppe	50
Tab. 14: Charakterisierung der Gruppeneinteilung nach SN-Echogenität.....	52
Tab. 15: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und vaskulärer Belastungsindex (VBI) in den SN-Gruppen.....	53

6.6 Publikationen

Heinzel S, Liepelt-Scarfone I, **Roeben B**, Nasi-Kordhishti I, Suenkel U, Wurster I, Brockmann K, Fritsche A, Niebler R, Metzger FG, Eschweiler GW, Fallgatter AJ, Maetzler W, Berg D. **A neurodegenerative vascular burden index and the impact on cognition.** *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014 Jul 9;6:161. doi: 10.3389/fnagi.2014.00161.

Lerche S, Brockmann K, Wurster I, Gaenslen A, **Roeben B**, Holz D, Eschweiler GW, Maetzler W, Berg D. **Reasons for mild parkinsonian signs – which constellation may indicate neurodegeneration?** *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Feb;21(2):126-30. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.11.018. Epub 2014 Nov 28.

Roeben B, Maetzler W, Vanmechelen E, Schulte C, Heinzel S, Stellos K, Huber H, Godau J, Brockmann K, Wurster I, Gaenslen A, Grüner E, Niebler R, Eschweiler GW, Berg D and the TREND study team. **Association of plasma A β 1-40 peptides but not APOE genotype with coronary artery disease and diabetes mellitus.** *J Alzheimers Dis*. 2015 (in revision).

6.7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen Tübingen angefertigt unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg und Frau Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone durchgeführt.

Der Promovend, Benjamin Röben, untersuchte im 1. Follow-Up der TREND-Studie in drei Erhebungsrunden (Frühjahr 2011 und 2012 sowie Herbst 2011) insgesamt 1102 Probanden. Die Studie fand unter der Leitung von Frau Professor Dr. med. Daniela Berg und Professor Dr. med. Gerhard Eschweiler statt. Benjamin Röben betreute die Station mit Durchführung der transkraniellen Sonografie inklusive Messung der Intima-Media-Dicke sowie der autonomen Testung (Messung der Herzfrequenzvariabilität und der sympathischen Hautantwort) und war für den Ablauf der Station verantwortlich. Der Promovend führte selbstständig bei ca. 1000 Probanden die Messungen und Auswertungen durch. Die Datenauswertung der klinischen Daten, der sonographischen Parameter und die statistischen Analysen wurden ebenso wie die Beurteilung der Ergebnisse und die wissenschaftliche Recherche eigenständig unter Supervision von Frau Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone vom Promovenden geleistet. Zudem war der Promovend an einem Teil der Dateneingabe in die Studiendatenbank beteiligt.

Die Daten des „Vaskulären Belastungsindex“ (VBI) sind Teil der Veröffentlichung von Heinzel et al. (Heinzel S, Liepelt-Scarfone I, Roeben B et al., Front Aging Neurosci. 2014 Jul 9;6:161. [232]), deren Co-Autor der Promovend ist, und wurden mit Erlaubnis der Autoren in dieser Arbeit einbezogen.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Benjamin Röben

6.8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht und mich im Laufe der Anfertigung unterstützt haben.

Ich danke allen Probanden, die mit hoher Motivation bereit waren an der TREND-Studie teilzunehmen und ohne die die TREND-Studie nicht möglich wäre. Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten TREND-Team, das mit der Organisation, Probandeneinbestellung, Datenerhebung und -auswertung außerordentlich wertvolle Arbeit geleistet hat und für meine Dissertation eine unschätzbar große Unterstützung war.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Daniela Berg für ihre warmherzige, kontinuierliche Unterstützung, Ermutigung und Interesse am Fortschritt meiner Arbeit und der Ermöglichung des Einstieges in die wissenschaftliche Arbeit. Großer Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Inga Liepelt-Scarfone, die mich bei der Konzeption und der statistischen Auswertung meiner Dissertation jederzeit konstruktiv unterstützt und mir wertvolle Anregungen zur eigenständigen Entwicklung wissenschaftlicher Fragestellungen gegeben hat. Für die Ermöglichung meiner ersten Schritte in der Wissenschaft und jederzeit wertvollem Rat, möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Walter Maetzler ganz herzlich bedanken. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Jana Godau und Herrn Dr. Heiko Huber, die mich in der Methode der transkraniellen Sonografie einlernten und während der Untersuchungsphase der TREND-Studie betreuten.

Meinen Eltern möchte meinen tiefempfundenen Dank für ihre vielfältige Unterstützung während meines Studiums und während der Anfertigung dieser Arbeit ausdrücken. Sie haben mich immer motiviert mein Bestes zu geben und ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.